

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局82  
22  
164(43) 国際公開日  
2001 年 8 月 16 日 (16.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/58843 A1(51) 国際特許分類: C07C 43/178, 41/26,  
213/00, 215/30, 215/08, 317/32, C07F 7/08, C07B  
61/00, 53/00 // C07M 7:00(ISHII, Dai) [JP/JP]; 〒910-0017 福井県福井市文京四  
丁目 27-12 ヴィラージュニッカ 20E Fukui (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/00797

(74) 代理人: 平木祐輔(HIRAKI, Yusuke); 〒105-0001 東京  
都港区虎ノ門一丁目 17 番 1 号 虎ノ門 5 森ビル 3 階 Tokyo  
(JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 2 月 5 日 (05.02.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

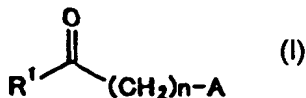
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2000-30127 2000 年 2 月 8 日 (08.02.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化  
成株式会社 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA)  
[JP/JP]; 〒530-8205 大阪府大阪市北区堂島浜一丁目 2  
番 6 号 Osaka (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中野誠志  
(NAKANO, Seiji) [JP/JP]; 〒419-0939 静岡県富士市川  
成島 100 旭化成西アパート 321 号 Shizuoka (JP). 野依良  
治 (NOYORI, Ryoji) [JP/JP]; 〒470-0132 愛知県日進市  
梅森町新田 135-417 Aichi (JP). 大熊 毅 (OHKUMA,  
Takeshi) [JP/JP]; 〒480-1124 愛知県愛知郡長久手町  
戸田谷 1505 ハビテーション 3B Aichi (JP). 石井 大添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: PROCESS FOR PREPARING OPTICALLY ACTIVE SECONDARY ALCOHOLS HAVING NITROGENOUS OR  
OXYGENIC FUNCTIONAL GROUPS

(54) 発明の名称: 窒素あるいは酸素官能基を有する光学活性第二級アルコール類の製造法

(57) Abstract: A process for preparing optically active secondary alcohols of the  
general formula (3), [wherein R<sup>1</sup> is linear lower alkyl, an aromatic ring group, or  
the like; A is CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> or the like; n is an integer of 0 to 2; and \* represents an  
asymmetric carbon atom] by asymmetrically hydrogenating a ketone compound of  
the general formula (1) having a nitrogenous or oxygenic functional group at any of  
the α-, β- and γ-positions, with selectivity among functional groups by the use of  
a ruthenium/optically active bidentate phosphine/diamine complex as the catalyst  
in the presence of hydrogen alone or together with a base. The optically active  
secondary alcohols obtained by the process are useful as drugs and intermediates  
for the preparation of drugs.

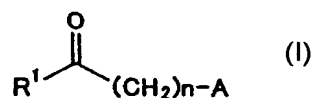
[続葉有]

WO 01/58843 A1

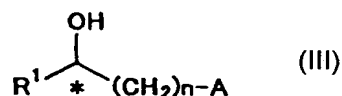


## (57) 要約:

本発明は、ルテニウム-光学活性二座ホスフィン-ジアミン錯体を触媒として、水素の存在下、または水素と塩基の存在下に、 $\alpha$ 位、 $\beta$ 位、もしくは $\gamma$ 位のいずれかに、窒素あるいは酸素官能基を有する下記一般式(1)



[式中、 $\text{R}^1$ は、直鎖状低級アルキル基、芳香族環基等、 $\text{A}$ は、 $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 等、 $n$ は、0～2の整数を表す。]で表されるケトン化合物を、官能基選択的に不斉水素化することにより、下記一般式(3)



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{A}$ および $n$ は前記と同じ意味を示し、\*は不斉炭素を表す。]で表される光学活性第二級アルコール類の製造方法を提供する。

本発明の方法で得られる光学活性第二級アルコール類は、医薬品および医薬品の製造中間体として有用である。

## 明細書

## 窒素あるいは酸素官能基を有する光学活性第二級アルコール類の製造法

## 技術分野

本発明は、ルテニウム-光学活性二座ホスフィン-ジアミン錯体を触媒として、水素の存在下、または水素と塩基の存在下に、 $\alpha$ 位、 $\beta$ 位、もしくは $\gamma$ 位のいずれかに、窒素あるいは酸素官能基を有するケトン化合物を、官能基選択的に、且つ、高エナンチオ選択的に、そして、高効率で不斉水素化することにより、窒素あるいは酸素官能基を有する光学活性第二級アルコール類の、新規で実用性に優れた製造方法に関するものである。

## 背景技術

これまで、遷移金属錯体は様々な均一系或いは不均一系触媒反応の有効な触媒として報告されているが、窒素あるいは酸素官能基を有するケトン化合物に対する水素化反応のための、普遍的で真に実用性の高い、高効率かつ高選択的な触媒は開発されていない。これまでに、均一系触媒を使用して、カルボニル化合物類を水素化することにより、対応するアルコール化合物を製造する方法はよく知られているが、例えば（文献1）Comprehensive Organometallic Chemistry, Vol. 4, 931頁（1982）、Eds. G. Wilkinson, F. G. A. Stone and E. W. Abelに記載されたルテニウム錯体を用いる方法や、（文献2）Inorg. Nucl. Chem. Letters, Vol. 12, 865頁（1976）；J. Organomet. Chem., Vol. 129, 239頁（1977）；Chem. Letters, 261頁（1982）およびTetrahedron Letters, Vol. 35, 4963頁（1994）に記載されたロジウム錯体を用いる方法、（文献3）J. Am. Chem. Soc., Vol. 115, 3318頁（1993）に記載されたイリジウム錯体を用いる方法等が挙げられる。

また一方、光学活性アルコール類の取得に着目した場合、パン酵母などの酵

素を用いる方法や、金属錯体触媒を用いてカルボニル化合物を、不斉水素化する方法などが知られている。特に後者の方法においては、これまでも多くの不斉触媒反応の例が報告されている。例えば、(文献4) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, 56-82頁(1994) Ed. R. Noyoriに詳細に記載されている光学活性ルテニウム触媒による官能基を有するカルボニル化合物の不斉水素化方法や、(文献5) *Chem. Rev.*, Vol. 92, 1051-1069頁(1992)に記載されているルテニウム、ロジウム、イリジウムの金属錯体触媒による水素移動型還元反応による方法、(文献6) *油化学* 822-831頁(1980)および *Advances in Catalysis*, Vol. 32, 215頁(1983) Ed. Y. Izumiに記載されている酒石酸を修飾したニッケル触媒を用いて不斉水素化する方法、(文献7) *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Chap. 4(1985) Ed. J. D. Morrisonおよび *J. Organomet. Chem.*, Vol. 346, 413-424頁(1988)に記載されている不斉ヒドロシリル化による方法、(文献8) *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2039-2044頁(1985)および *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 109, 5551-5553頁(1987)に記載されている不斉配位子の存在下にボラン還元する方法、(文献9) 特開平4-187685号公報に記載されているルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を用いて不斉水素化する方法、(文献10) *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 117, 2675-2676頁(1995)に記載されているホスフィンおよびジアミン不斉配位子の存在下に不斉水素化する方法、(文献11) *Tetrahedron Letters*, Vol. 40(24), 4551-4554頁(1999)に記載されているロジウム錯体を用いて不斉水素化する方法、(文献12) *J. Org. Chem.*, Vol. 59, 3064-3076頁(1994)に記載されている、 $[\text{RuI}((\text{S})\text{-binap})(p\text{-cymene})]^+ \text{I}^-$ 等のカチオン性ルテニウム-BINAP錯体を用いる方法などが知られている。

しかしながら、これら従来の方法は、触媒として用いる金属が比較的高価なロジウム、イリジウム、パラジウム、白金などの、いわゆる貴金属錯体触媒であり、しかも水素化活性が低く、比較的高温、あるいは高い水素圧を必要とするため、実用には必ずしも適さないという問題点があった。また、酵素を用いる方法は、比較的高い光学純度のアルコール化合物を得ることができるものの、反応基質の種類に制約があり、しかも得られるアルコール化合物の絶対配置も特定のものに限られるという欠点がある。

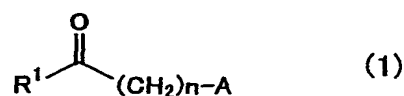
また、遷移金属の不斉水素化触媒による従来の方法の場合には、例えば $\beta$ -ケト酸誘導体などの基質に対しては、高い選択性で光学活性アルコール化合物は製造できるものの、やはり反応基質の種類に制約があり、また常温では比較的高い水素圧を必要とし、水素圧が高くない場合には加熱が必要であるなど、触媒活性にも難点があった。さらに、前記（文献10）に記載の方法は、選択性および活性の点で優れているものの、長期保存性に乏しいルテニウムホスフィン錯体と、ジアミン化合物、及び塩基の3成分を、随時混合して用いており、操作が煩雑であると同時に、特に基質がアミノケトン化合物のとき、基質の分解が先行するという難点があった。また、（文献12）に記載の方法は、1-ジメチルアミノアセトンに対しては、高いエナンチオ選択性で還元体を与えるが、基質ケトン化合物の種類が限られており、100気圧ほどの高い水素圧を必要とし、反応時間も比較的長時間必要であるなど、触媒活性の面で必ずしも工業的製造に向かない等の難点があった。

このため、従来より、特に医薬品や医薬中間体として広範に見られる、 $\alpha$ 位、 $\beta$ 位、もしくは $\gamma$ 位のいずれかに、窒素あるいは酸素官能基を有する光学活性第二級アルコール類を、対応する $\alpha$ 位、 $\beta$ 位、もしくは $\gamma$ 位のいずれかに、窒素あるいは酸素官能基を有するケトン化合物の不斉水素化還元により直接製造するための、もしくは引き続き適宜保護基の脱保護・官能基変換工程を経由して製造するための、一般性が高く、高活性、高官能基選択的、高エナンチオ選択的な触媒と、この触媒を用いる実用的方法が求められていた。この発明は、その触媒と、窒素あるいは酸素官能基を有する光学活性第二級アルコール類の製造方法を提供することを目的とする。

## 発明の開示

本発明者らは、前記課題を解決するために、種々検討の結果、 $\alpha$ 位、 $\beta$ 位、もしくは $\gamma$ 位のいずれかに、窒素あるいは酸素官能基を有するケトン化合物を、穏和な条件下で高選択的に水素化還元し、高効率且つ高エナンチオ選択的に、対応する光学活性第二級アルコール類を与える、特徴的なルテニウム－光学活性二座ホスフィン－ジアミン錯体を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は一般式（１）



〔式中、 $n$ は、０から２の整数；

$\text{R}^1$ は、

- （a）直鎖状低級アルキル基、
- （b）置換基を有してもよい単環性芳香族炭化水素環基、
- （c）置換基を有してもよい二縮環性芳香族炭化水素環基、
- （d）置換基を有してもよい三縮環性芳香族炭化水素環基、
- （e）置換基を有してもよい単環性芳香族複素環基、
- （f）置換基を有してもよい二縮環性芳香族複素環基、または
- （g）置換基を有してもよい三縮環性芳香族複素環基；

Aは、

- （a） $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、
- （b） $\text{CH}_2\text{OR}^4$ 、または
- （c） $\text{CH}(\text{OR}^{15})_2$ ；

$\text{R}^2$ は、

- （a）アシル基またはアルキルオキシカルボニル基、
- （b）置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、
- （c）置換基を有してもよい分枝状アルキル基、

- (d) 置換基を有してもよい環状アルキル基、
- (e) 置換基を有してもよいアルケニル基、
- (f) 置換基を有してもよいアラルキル基、
- (g) 置換基を有してもよいアリール基、
- (h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基、
- (i) 異種原子を含む不飽和炭素鎖基、
- (j) 置換基を有してもよい複素単環基、
- (k) 置換基を有してもよい複素多環式基、または

(l) 上記 (b) から (k) のいずれかの基から適宜選択し複合された基；

但し、 $R^2$ が上記の基のうちの (a) アシル基またはアルキルオキシカルボニル基のとき、 $R^3$ は、

- (a) 水素、
- (b) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、
- (c) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、
- (d) 置換基を有してもよい環状アルキル基、
- (e) 置換基を有してもよいアルケニル基、
- (f) 置換基を有してもよいアラルキル基、
- (g) 置換基を有してもよいアリール基、
- (h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基、
- (i) 異種原子を含む不飽和の炭素鎖基、
- (j) 置換基を有してもよい複素単環基、
- (k) 置換基を有してもよい複素多環式基、または

(l) 上記の (b) から (k) のいずれかの基から適宜選択し複合された

基；

また、 $R^2$ が上記の基のうちの (a) アシル基またはアルキルオキシカルボニル基以外の基のとき、 $R^3$ は、

- (a) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、
- (b) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、
- (c) 置換基を有してもよい環状アルキル基、

(d) 置換基を有してもよいアルケニル基、  
(e) 置換基を有してもよいアラルキル基、  
(f) 置換基を有してもよいアリール基、  
(g) 異種原子を含む飽和炭素鎖基、  
(h) 異種原子を含む不飽和炭素鎖基、  
(i) 置換基を有してもよい複素単環基、  
(j) 置換基を有してもよい複素多環式基、または  
(k) 上記の (a) から (j) のいずれかの基から適宜選択し複合された基  
で、 $R^2$ と $R^3$ とが結合して複素環を形成することを含む；

$R^4$ は、

(a) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、  
(b) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、  
(c) 置換基を有してもよい環状アルキル基、  
(d) 置換基を有してもよいベンジル基、  
(e) 置換基を有してもよいアラルキル基、  
(f) 置換基を有してもよいアリール基、  
(g) 異種原子を含む飽和炭素鎖基、  
(h) 異種原子を含む不飽和炭素鎖基、  
(i) 置換基を有してもよい複素単環基  
(j) 置換基を有してもよい複素多環式基、  
(k) 上記の (a) から (j) のいずれかの基から適宜選択し複合された基、  
または

(l)  $SiR^5R^6R^7$ で表される有機ケイ素基；

$R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は、それぞれ独立して、

(a) 直鎖状または分枝状の低級アルキル基、または  
(b) フェニル基；

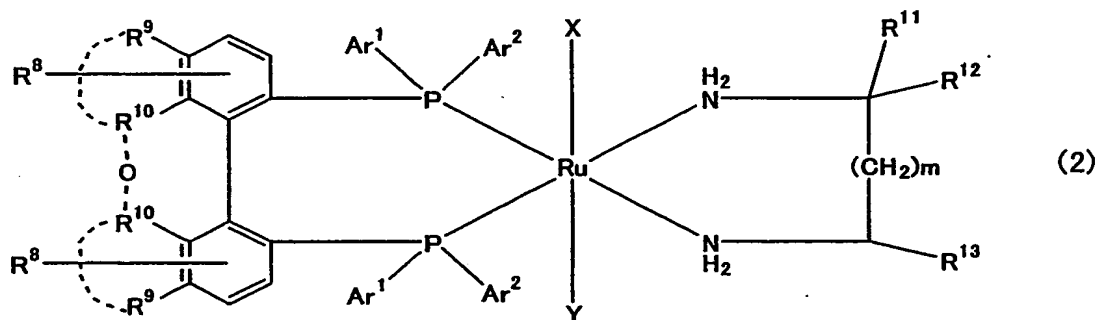
$R^{15}$ は、

(a) 直鎖状低級アルキル基、  
(b) 分枝状低級アルキル基、



- (c) 環状低級アルキル基、
- (d) 置換基を有してもよいフェニル基、
- (e) 置換基を有してもよいベンジル基、または
- (f) 互いに結合して、環状ケタール基を形成；

をそれぞれ示す。] で表される  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  位のいずれかに窒素あるいは酸素官能基を有するケトン化合物、もしくは該ケトン化合物の鉱酸塩または有機酸塩を、一般式 (2)



[式中、 $m$ は、0から2の整数；

$X$ および $Y$ は、ルテニウム金属との結合は共有結合でもイオン結合でもよく、独立して、

- (a) 水素、
- (b) ハロゲン、
- (c) アルコキシ基、
- (d) カルボキシル基、または
- (e) 他のアニオン基；

$Ar^1$ および $Ar^2$ は、独立して、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基、ハロゲンまたは低級アルコキシ基のいずれかから選択される0～5個の置換基を有するフェニル基；

$R^8$ は、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル基、

(c) 低級アルコキシ基、または

(d)  $N(R^{14})_2$ 、但し  $R^{14}$  は低級アルキル基を示す；

$R^9$  は、

(a) 水素、

(b) 低級アルキル基、または

(c) 低級アルコキシ基；

$R^{10}$  は、

(a) 低級アルキル基、または

(b) 低級アルコキシ基；

$R^{10}$  と 他方の  $R^{10}$  とを結ぶ破線は、 $R^{10}$  が他方の  $R^{10}$  と酸素原子を介して結合してもよいことを示し、

$R^9$  と  $R^{10}$  とを結ぶ破線および  $R^9$  と  $R^{10}$  とを結ぶ他方の破線は、独立して、それぞれの  $R^9$  と  $R^{10}$  とが結合しているベンゼン環とともに以下の環を形成してもよいことを示し、

(a) 置換基を有してもよいテトラリン環、

(b) 置換基を有してもよいナフタレン環、または

(c) 「 $-OCH_2O-$ 」で結合した置換基を有してもよい1, 3-ベンゾジオキソール環；

$R^{11}$  は、

(a) 水素、

(b) 直鎖状低級アルキル基、

(c) 分枝状低級アルキル基、

(d) 環状低級アルキル基、

(e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基、

(f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する1-ナフチル基、または

(g) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する2-ナフチル基；

但し、(I)  $R^{11}$  が水素のとき、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、独立して、

- (a) 水素、
- (b) 直鎖状低級アルキル基、
- (c) 分枝状低級アルキル基、
- (d) 環状低級アルキル基、
- (e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基、
- (f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する1-ナフチル基、
- (g) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する2-ナフチル基、

(h) もしくは $R^{12}$ と $R^{13}$ とが結合して以下の環を形成してもよく、

(h-1) シクロアルキル環、または

(h-2) 異種原子を含む複素環；

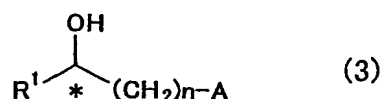
また、(II)  $R^{11}$ が水素ではないとき、 $R^{12}$ は、

- (a) 直鎖状低級アルキル基、
- (b) 分枝状低級アルキル基、
- (c) 環状低級アルキル基、
- (d) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基、
- (e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する1-ナフチル基、または
- (f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する2-ナフチル基；

を示し、および $R^{13}$ は、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル基、または
- (c) ベンジル基；

をそれぞれ示す。］で表される、ルテニウム-光学活性二座ホスフィン-ジアミン錯体を触媒として、水素の存在下、または水素と塩基の存在下に、不斉水素化することを特徴とする、一般式(3)



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{A}$ および $n$ は前記と同じ意味を示し、 $*$ は不斉炭素を表す。]で表される $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 位のいずれかに窒素あるいは酸素官能基を有する光学活性第二級アルコール類の製造方法に関するものである。

また、本発明は上記の一般式(1)において、 $\text{R}^1$ および $\text{A}$ に酸性の置換基が含まれないことを特徴とする光学活性第二級アルコール類の製造方法でもある。

さらに、本発明は上記の一般式(2)において、 $\text{Ar}^1$ および $\text{Ar}^2$ が、独立に、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基、ハロゲン、または低級アルコキシ基から選択される2～5個の置換基を有し、かつ該置換基のうち、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基を、少なくとも2個有するフェニル基であることを特徴とする光学活性第二級アルコール類の製造方法である。

また更に、本発明は一般式(1)において、 $n$ が0であり、 $\text{A}$ が $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ で、且つ $\text{R}^1$ が、3位にニトロ基、アミノ基、もしくは $\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{SO}_2\text{R}^{16}$ を有し、4位に水素、ハロゲン、もしくはベンジルオキシ基のいずれかを有するフェニル基であり、この $\text{R}^{16}$ はメチル基またはベンジル基であり、且つ $\text{R}^2$ が、アシル基、アルキルオキシカルボニル基、またはベンジル基であり、且つ $\text{R}^3$ が、末端で三縮環性基と酸素原子を介して結合したエチル基であることを特徴とする光学活性第二級アルコール類の製造方法である。

さらに、本発明は、前記のようにして得られる光学活性第二級アルコール類を、逐次、もしくは同時に、窒素あるいは酸素官能基の保護基を脱保護反応に付すことにより、医薬・農薬中間体、または医薬・農薬本体をはじめとして、各種用途において有用な、アミノ基を有する光学活性第二級アルコール類や、光学活性ジオール類、ならびに光学活性ヒドロキシアルデヒド類を製造する、実用的方法をも提供するものである。さらに、光学活性ジオール類の末端の第一級水酸基を、通常の方法で脱離基に変換し、また、光学活性1,2-ジオール類の場合には、光学活性なエポキシ類へと変換することも含めて、第一級アミン化合物や第二級アミン化合物と反応させることにより、前記と同様にアミ

ノ基を有する光学活性第二級アルコール類を製造する方法をも提供するものである。またさらに、ケタール保護されたアルデヒドを末端に有する、光学活性な第二級アルコール類を、ケタールの脱保護後に、第一級アミン化合物と反応させ、光学活性イミノアルコール類に変換し、通常のイミンの還元反応を経て、短工程で前記と同様に、アミノ基を有する光学活性第二級アルコール類を製造する方法をも提供するものである。

また、特に医薬品として重要な、アミノ基を有する光学活性第二級アルコール類として以下の例がある。たとえば、 $\alpha$ 位にアミノ基を有する例としては、交感神経受容体作動薬・拮抗薬として作用する各種のアドレナリン誘導体を挙げることができる。この中には、気管支平滑筋に作用する抗喘息薬や、心臓に作用する昇圧薬等があり、WO 97/25311号公報およびWO 99/01431号公報に記載されている化合物においては、糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に極めて有用である旨が記載されている。 $\beta$ 位にアミノ基を有する例としては、抗パーキンソン病薬の塩酸トリヘキシフェニジル等の中枢神経系に作用する化合物を挙げることができる。また、 $\gamma$ 位にアミノ基を有する例としては、ターフェナジンなどの非鎮静性ヒスタミン $H_1$ 拮抗薬（アレルギー疾患治療薬）、また、BMS181100（文献：J. Med. Chem., Vol. 35, 4516-4525 (1992)）等の抗精神病薬をはじめ中枢神経系に作用する薬物を挙げることができる。

本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願2000年第30127号の明細書および/または図面に記載される内容を包含する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明は以上の特徴をもつが、以下にその実施の形態について詳しく説明する。まず、反応基質である $\alpha$ 位、 $\beta$ 位、もしくは $\gamma$ 位のいずれかに窒素あるいは酸素官能基を有するケトン化合物は、一般式(1)で表され、式中、 $n$ は、0から2の整数を表し、 $n$ は0が好ましい。

$R^1$ は、

- (a) 直鎖状低級アルキル基、
- (b) 置換基を有してもよい単環性芳香族炭化水素環基、
- (c) 置換基を有してもよい二縮環性芳香族炭化水素環基、
- (d) 置換基を有してもよい三縮環性芳香族炭化水素環基、
- (e) 置換基を有してもよい単環性芳香族複素環基、
- (f) 置換基を有してもよい二縮環性芳香族複素環基、または
- (g) 置換基を有してもよい三縮環性芳香族複素環基；

を表す。

$R^1$ の中で、(a) 直鎖状低級アルキル基とは、炭素数 1 ～ 6 の直鎖状アルキル基を示し、(b) から (g) の「置換基を有してもよい」とは、1 ～ 9 個の範囲でそれぞれが異なってもよい置換基を有してもよいという意味を表す。

置換基の種類としては、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン、アルケニル基、ニトロ基、アミノ基、アシル化されたアミノ基、アルキルスルホニル化されたアミノ基、シアノ基などを示し、これらはフェノール性水酸基やカルボン酸などの酸性官能基を含まない基が好ましい。

(a) 直鎖状低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、ならびに *n*-ヘキシル基を例示することができ、またメチル基が好ましい。

(b) 置換基を有してもよい単環性芳香族炭化水素環基としては、以下を例示することができる：3-アミノフェニル基、3-ニトロフェニル基、3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル基、3-[(ベンジル)(ベンジルスルホニル)アミノ]フェニル基、4-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,4-ジブロモフェニル基、4-クロロ-3-アミノフェニル基、4-クロロ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル基、4-クロロ-3-[(ベンジル)(ベンジルスルホニル)アミノ]フェニル基、4-クロロ-3-ニトロフェニル基、4-ブロモ-3-アミノフェニル基、4-ブロモ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル基、4-ブロモ-3-[(ベン

ジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル基、4-ブロモ-3-ニトロフェニル基、4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル基、4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル基、4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル基、4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル基、4-ベンジルオキシ-3-[(ヒドロキシ) メチル] フェニル基、またはキシリル基。

さらにより好ましい (b) としては、以下を例示することができる: 3-アミノフェニル基、3-ニトロフェニル基、3-[(ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル基、4-メトキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、4-クロロ-3-アミノフェニル基、4-クロロ-3-[(ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル基、4-クロロ-3-ニトロフェニル基、4-ブロモ-3-アミノフェニル基、4-ブロモ-3-[(ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル基、4-ブロモ-3-ニトロフェニル基、4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル基、4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル基、4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル基、または4-ベンジルオキシ-3-[(ヒドロキシ) メチル] フェニル基。

(c) 置換基を有してもよい二縮環性芳香族炭化水素環基としては、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-インデニル基、3-インデニル基、4-インデニル基、5-インデニル基、6-インデニル基、7-インデニル基等を例示することができ、1-ナフチル基または2-ナフチル基がより好ましい。

(d) 置換基を有してもよい三縮環性芳香族炭化水素環基としては、アントラセニル基、フェナントレニル基、フルオレニル基等を例示することができる。

(e) 置換基を有してもよい単環性芳香族複素環基としては、2-チエニル基、3-チエニル基、2-フリル基、3-フリル基、3-ピロリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、4-イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、3-ピラニル基、4-ピラニル基、5-ピラニル基、6-ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、オキサジニル基、トリアジニル基等を例示することができ、3-

フリル基またはピリジル基がより好ましい。

(f) 置換基を有してもよい二縮環性芳香族複素環基としては、キサンテニル基、3-インドリル基、4-インドリル基、5-インドリル基、6-インドリル基、7-インドリル基、4-イソインドリル基、5-イソインドリル基、6-イソインドリル基、7-イソインドリル基、4-ベンズイミダゾリル基、5-ベンズイミダゾリル基、6-ベンズイミダゾリル基、7-ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、4-ジヒドロベンゾフラニル基、5-ジヒドロベンゾフラニル基、6-ジヒドロベンゾフラニル基、7-ジヒドロベンゾフラニル基、チオナフテニル基、ベンズオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基等を例示することができる。

また、好ましくは、3-インドリル基、4-インドリル基、6-インドリル基、4-ベンズイミダゾリル基、5-ベンズイミダゾリル基、6-ベンズイミダゾリル基、7-ベンズイミダゾリル基、4-ベンゾフラニル基、5-ベンゾフラニル基、6-ベンゾフラニル基、4-ジヒドロベンゾフラニル基、5-ジヒドロベンゾフラニル基、6-ジヒドロベンゾフラニル基、4-ベンズオキサゾリル基、5-ベンズオキサゾリル基、6-ベンズオキサゾリル基、7-ベンズオキサゾリル基、またはキノキサリニル基を例示することができる。

さらにより好ましくは、4-インドリル基、6-インドリル基、4-ベンズイミダゾリル基、5-ベンズイミダゾリル基、6-ベンズイミダゾリル基、4-ベンズオキサゾリル基、または6-ベンズオキサゾリル基を例示することができる。

(g) 置換基を有してもよい三縮環性芳香族複素環基としては、アクリジニル基、チアントラセニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、カルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基等を例示することができ、アクリジニル基またはフェノキサジニル基が好ましい。

これらのR<sup>1</sup>の中で、

(b) 置換基を有してもよい単環性芳香族炭化水素環基、

(c) 置換基を有してもよい二縮環性芳香族炭化水素環基、



(e) 置換基を有してもよい単環性芳香族複素環基、または

(f) 置換基を有してもよい二縮環性芳香族複素環基；

が好ましく、また、

(b) 置換基を有してもよい単環性芳香族炭化水素環基、

(c) 置換基を有してもよい二縮環性芳香族炭化水素環基、または

(f) 置換基を有してもよい二縮環性芳香族複素環基；

がより好ましく、さらに、

(b) 置換基を有してもよい単環性芳香族炭化水素環基、または

(f) 置換基を有してもよい二縮環性芳香族複素環基；

が、より一層好ましい。

Aは、

(a)  $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、

(b)  $\text{CH}_2\text{OR}^4$ 、または

(c)  $\text{CH}(\text{OR}^{15})_2$ ；

を表し、Aは(a)  $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ が好ましい。

このとき、 $\text{R}^2$ は、

(a) アシル基またはアルキルオキシカルボニル基、

(b) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、

(c) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、

(d) 置換基を有してもよい環状アルキル基、

(e) 置換基を有してもよいアルケニル基、

(f) 置換基を有してもよいアラルキル基、

(g) 置換基を有してもよいアリール基、

(h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基、

(i) 異種原子を含む不飽和炭素鎖基、

(j) 置換基を有してもよい複素単環基、

(k) 置換基を有してもよい複素多環式基、または

(l) 上記(b)から(k)のいずれかの基から適宜選択し複合された基；

を表す。

この $R^2$ において、(b)から(g)、(j)および(k)の「置換基を有してもよい」とは、1～20個の範囲でそれぞれが異なってもよい置換基を有してもよいという意味を表し、好ましくは1～9個の範囲でそれぞれが異なってもよい置換基を有してもよいという意味を表し、より好ましくは1～5個の範囲でそれぞれが異なってもよい置換基を有してもよいという意味を表す。

置換基の種類としては、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン、アルケニル基、ニトロ基、アミノ基、アシル化されたアミノ基、アルキルスルホニル化されたアミノ基、シアノ基、シリル基で保護された水酸基、アリールオキシ基などを例示することができるが、これらはフェノール性水酸基やカルボン酸などの酸性官能基を含まない基が好ましい。

(a) アシル基またはアルキルオキシカルボニル基としては、通常使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基、トリフルオロアセチル基またはピバロイル基等のアルキルカルボン酸から誘導されるアシル基や、ベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル基またはナフトイル基等の芳香族カルボン酸から誘導されるアシル基、さらにはtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルカルボニル基または2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のカルバメート型保護基を例示することができる。さらに好ましくは、アセチル基、ベンゾイル基、またはtert-ブトキシカルボニル基を例示することができる。

(b) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基またはヘキシル基等を例示することができ、メチル基が好ましい。

(c) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基としては、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、またはシクロヘキシルエチル基などを例示することができ、イソプロピ

ル基、*tert*-ブチル基、シクロペンチルメチル基、またはシクロヘキシルメチル基が好ましい。

(d) 置換基を有してもよい環状アルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基等を例示することができ、シクロプロピル基が好ましい。

(e) 置換基を有してもよいアルケニル基としては、アリル基またはビニル基等を例示することができ、アリル基が好ましい。

(f) 置換基を有してもよいアラルキル基としては、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、または

-ニトロベンジル基等を例示することができ、ベンジル基、または

-メトキシベンジル基が好ましい。

(g) 置換基を有してもよいアリール基としては、フェニル基、置換フェニル基、ナフチル基、置換ナフチル基、アントリル基、置換アントリル基、フェナントリル基、置換フェナントリル基、インデニル基、置換インデニル基、フルオレニル基、または置換フルオレニル基等を例示することができ、フェニル基、置換フェニル基、ナフチル基、または置換ナフチル基が好ましい。

(h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基としては、

(h-1) 置換基を有してもよい芳香族複素環基で直接置換された、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、またはシクロヘキシルエチル基等、

(h-2) 置換基を有してもよい芳香族複素環基上の、置換基として存在する異種原子により置換された、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、またはシクロヘキシルエチル基等、

(h-3) 置換基を有してもよい飽和複素環基で直接置換された、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、またはシクロヘキシルエチル基等、または

(h-4) 置換基を有してもよい飽和複素環基上の、置換基として存在する異種原子により置換された、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、またはシクロヘキシルエチル基等；

を例示することができる。

この(h)の中では、(h-1)および(h-2)が好ましい。また、(h-2)がより好ましい。

この(h-2)においては、置換基を有してもよい芳香族複素環基上の、置換基として存在する異種原子により置換された、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、またはヘキシル基が好ましく、さらにメチル基、またはエチル基がより好ましい。またさらに、「置換基として存在する異種原子」としては酸素原子または窒素原子が好ましく、酸素原子がより好ましい。

この(h-1)および(h-2)において、「置換基を有してもよい芳香族複素環基」としては、チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、オキサジニル基、トリアジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、チオナフテニル基、ジヒドロチオナフテニル基、ベンズオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、アクリ

ジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、プリニル基、キサンチニル基、プテリジニル基、カルバゾール基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾール基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基等を例示することができる。また、この「置換基を有してもよい芳香族複素環基」としては、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンズオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、カルバゾール基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾール基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基を好ましいものとして例示することができ、さらに、カルバゾール基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾール基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基をより好ましいものとして例示することができる。

(h-3) および (h-4) において、「置換基を有してもよい飽和複素環基」としては、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピラゾロニル基、イソイミダゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、ピラニル基、チアジニル基、オルトオキサジニル基、オキサジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、ジオキサニル基、モルフォリニル基、チオキサニル基またはチオモルフォニル基等を例示することができ、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、ジオキサニル基、またはモルフォリニル基を好ましいものとして例示することができる。

また (h-2) および (h-4) において、「置換基として存在する異種原子」としては酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を例示することができ、酸素原子、または窒素原子が好ましい。

(i) 異種原子を含む不飽和炭素鎖基としては、

(i-1) 置換基を有してもよい芳香族複素環基で直接置換された、エチレン基、プロピレン基、ブテニル基、ペンテニル基、またはヘキセニル基等、

(i-2) 置換基を有してもよい芳香族複素環基上の、置換基として存在す

る異種原子により置換された、エチレン基、プロピレン基、ブテニル基、ペンテニル基、またはヘキセニル基等、

(i-3) 置換基を有してもよい飽和複素環基で直接置換された、エチレン基、プロピレン基、ブテニル基、ペンテニル基、またはヘキセニル基等、または

(i-4) 置換基を有してもよい飽和複素環基上の、置換基として存在する異種原子により置換された、エチレン基、プロピレン基、ブテニル基、ペンテニル基、またはヘキセニル基等；

を例示することができる。

この(i)の中では、(i-1)および(i-3)が好ましい。また、(i-1)がより好ましい。

この(i-1)においては、置換基を有してもよい芳香族複素環基で直接置換された、エチレン基、プロピレン基が好ましい。

この(i-1)および(i-2)において、「置換基を有してもよい芳香族複素環基」としては、チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジリル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、オキサジニル基、トリアジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、チオナフテニル基、ジヒドロチオナフテニル基、ベンズオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、アクリジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、プリニル基、キサンチニル基、プテリジニル基、カルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾーリル基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基等を例示することができる。また、この「置換基を有してもよい芳香族複素環基」としては、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンズオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、カルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバ

ゾーリル基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基を好ましいものとして例示することができ、さらに、カルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾーリル基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基をより好ましいものとして例示することができる。

この (i-3) および (i-4) において、「置換基を有してもよい飽和複素環基」としては、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピラゾロニル基、イソイミダゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、ピラニル基、チアジニル基、オルトオキサジニル基、オキサジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、ジオキサニル基、モルフォリニル基、チオキサニル基またはチオモルフォニル基等を例示することができ、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、ジオキサニル基、またはモルフォリニル基を好ましいものとして例示することができる。

また (i-2) および (i-4) において、「置換基として存在する異種原子」としては酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を例示することができ、酸素原子、または窒素原子が好ましい。

(j) 置換基を有してもよい複素単環基としては、チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、オキサジニル基、トリアジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピラゾロニル基、イソイミダゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、ピラニル基、チアジニル基、オルトオキサジニル基、オキサジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、ジオキサニル基、モルフォリニル基、チオキサニル基、またはチオモルフォニル基等を例示することができ、フリル基、ピロリル基、またはピリジル基を好ましいものとして例示することができる。

(k) 置換基を有してもよい複素多環式基としては、インドリル基、イソイ

ンドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、チオナフテニル基、ジヒドロチオナフテニル基、ベンズオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、アクリジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、プリニル基、キサンチニル基、プテリジニル基、カルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾーリル基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基等を例示することができる。また、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンズオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、カルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾーリル基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基を好ましいものとして例示することができる。

これらの $R^2$ の中で、

- (a) アシル基またはアルキルオキシカルボニル基、
- (b) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、
- (c) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、
- (d) 置換基を有してもよい環状アルキル基、
- (e) 置換基を有してもよいアルケニル基、
- (f) 置換基を有してもよいアラルキル基、
- (g) 置換基を有してもよいアリール基、または
- (h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基；

が好ましく、また、

- (a) アシル基またはアルキルオキシカルボニル基、
- (b) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、
- (c) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、
- (e) 置換基を有してもよいアルケニル基、または
- (f) 置換基を有してもよいアラルキル基；

がより好ましく、



(a) アシル基またはアルキルオキシカルボニル基、

(f) 置換基を有してもよいアラルキル基；

がより一層好ましい。

但し、(I)  $R^2$ が、上記の基のうちの(a) アシル基またはアルキルオキシカルボニル基のとき、 $R^3$ は、

(I a) 水素、

(I b) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、

(I c) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、

(I d) 置換基を有してもよい環状アルキル基、

(I e) 置換基を有してもよいアルケニル基、

(I f) 置換基を有してもよいアラルキル基、

(I g) 置換基を有してもよいアリール基、

(I h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基、

(I i) 異種原子を含む不飽和の炭素鎖基、

(I j) 置換基を有してもよい複素単環基、

(I k) 置換基を有してもよい複素多環式基、または

(I l) (I b) から (I k) のいずれかの基から適宜選択し複合された基；

を表し、また、(II)  $R^2$ が、上記の基のうちの(a) アシル基またはアルキルオキシカルボニル基以外の基のとき、 $R^3$ は、

(II b) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、

(II c) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、

(II d) 置換基を有してもよい環状アルキル基、

(II e) 置換基を有してもよいアルケニル基、

(II f) 置換基を有してもよいアラルキル基、

(II g) 置換基を有してもよいアリール基、

(II h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基、

(II i) 異種原子を含む不飽和炭素鎖基、

(II j) 置換基を有してもよい複素単環基、

(II k) 置換基を有してもよい複素多環式基、または

(II l) 上記の (II b) から (II k) のいずれかの基から適宜選択し複合された基で、 $R^2$ と $R^3$ とが結合して複素環を形成することを含む；

を表し、これらはフェノール性水酸基やカルボン酸等の酸性官能基を含まない基が好ましい。

$R^3$ において、(I b) から (I g)、(I j)、(I k)、(II b) から (II g)、(II j)、および (II k) の「置換基を有してもよい」とは、1～20個の範囲でそれぞれが異なってもよい置換基を有してもよいという意味を表し、好ましくは1～9個の範囲でそれぞれが異なってもよい置換基を有してもよいという意味を表し、より好ましくは1～5個の範囲でそれぞれが異なってもよい置換基を有してもよいという意味を表す。

置換基の種類としては、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン、アルケニル基、ニトロ基、アミノ基、アシル化されたアミノ基、アルキルスルホニル化されたアミノ基、シアノ基、シリル基で保護された水酸基、アリアルオキシ基などを例示することができるが、これらはフェノール性水酸基やカルボン酸などの酸性官能基を含まない基が好ましい。

(I b) および (II b) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基としては、置換基を有してもよいメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基またはヘキシル基等を例示することができ、置換基を有してもよいメチル基またはエチル基が好ましく、置換基を有さないメチル基、またはエチル基もまた好ましい。

(I c) および (II c) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基としては、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、またはシクロヘキシルエチル基などを例示することができ、イソプロピル基、tert-ブチル基、シクロペンチルメチル基、またはシクロヘキシルメチル基が好ましい。

(I d) および (II d) 置換基を有してもよい環状アルキル基としては、シ

クロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基等を例示することができ、シクロプロピル基が好ましい。

(I e) および (II e) 置換基を有してもよいアルケニル基としては、アリル基またはビニル基等を例示することができ、アリル基が好ましい。

(I f) および (II f) 置換基を有してもよいアラルキル基としては、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、またはp-ニトロベンジル基等を例示することができ、ベンジル基、またはp-メトキシベンジル基が好ましい。

(I g) および (II g) 置換基を有してもよいアリアル基としては、フェニル基、置換フェニル基、ナフチル基、置換ナフチル基、アントリル基、置換アントリル基、フェナントリル基、置換フェナントリル基、インデニル基、置換インデニル基、フルオレニル基、または置換フルオレニル基等を例示することができ、フェニル基、置換フェニル基、ナフチル基、または置換ナフチル基が好ましい。

(I h) および (II h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基としては、

(h-1) 置換基を有してもよい芳香族複素環基で直接置換された、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、またはシクロヘキシルエチル基等、

(h-2) 置換基を有してもよい芳香族複素環基上の、置換基として存在する異種原子により置換された、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、またはシクロヘキシルエチル基等、

(h-3) 置換基を有してもよい飽和複素環基で直接置換された、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、

イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、またはシクロヘキシルエチル基等、または

(h-4) 置換基を有してもよい飽和複素環基上の、置換基として存在する異種原子により置換された、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、またはシクロヘキシルエチル基等；

を例示することができる。

この(h-1)から(h-2)において、「置換基を有してもよい芳香族複素環基」としては、チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、オキサジニル基、トリアジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、チオナフテニル基、ジヒドロチオナフテニル基、ベンズオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、アクリジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、プリニル基、キサンチニル基、プテリジニル基、カルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾーリル基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基等を例示することができる。また、この「置換基を有してもよい芳香族複素環基」としては、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンズオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、カルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾーリル基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチ

オフエニル基を好ましいものとして例示することができる。

この (h-3) および (h-4) において、「置換基を有してもよい飽和複素環基」としては、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピラゾロニル基、イソイミダゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、ピラニル基、チアジニル基、オルトオキサジニル基、オキサジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、ジオキサニル基、モルフォリニル基、チオキサニル基またはチオモルフォニル基等を例示することができ、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、ジオキサニル基、またはモルフォリニル基を好ましいものとして例示することができる。

また (h-2) および (h-4) において、「置換基として存在する異種原子」としては酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を例示することができ、酸素原子、または窒素原子が好ましい。

これらの (I h) および (II h) の中では、(h-1) および (h-2) が好ましく、(h-2) が特に好ましい。

この (h-2) においては、置換基を有してもよい芳香族複素環基としてはカルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾーリル基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基をとくに好ましいものとして例示することができる。

また、置換基を有してもよい芳香族複素環基上に置換基として存在する異種原子により置換された飽和炭素鎖基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、またはヘキシル基が好ましく、メチル基またはエチル基がより好ましく、エチル基が特に好ましい。また、「置換基として存在する異種原子」としては酸素原子または窒素原子が好ましく、酸素原子が特に好ましい。

(I i) および (II i) 異種原子を含む不飽和炭素鎖基としては、

(i-1) 置換基を有してもよい芳香族複素環基で直接置換された、エチレン基、プロピレン基、ブテニル基、ペンテニル基、またはヘキセニル基等、

(i-2) 置換基を有してもよい芳香族複素環基上の、置換基として存在す

る異種原子により置換された、エチレン基、プロピレン基、ブテニル基、ペンテニル基、またはヘキセニル基等、

(i-3) 置換基を有してもよい飽和複素環基で直接置換された、エチレン基、プロピレン基、ブテニル基、ペンテニル基、またはヘキセニル基等、または

(i-4) 置換基を有してもよい飽和複素環基上の、置換基として存在する異種原子により置換された、エチレン基、プロピレン基、ブテニル基、ペンテニル基、またはヘキセニル基等；  
を例示することができる。

この (I i) および (II i) の中では、(i-1) および (i-3) が好ましい。また、(i-1) がより好ましい。

この (i-1) においては、置換基を有してもよい芳香族複素環基で直接置換された、エチレン基、プロピレン基が好ましい。

この (i-1) および (i-2) において、「置換基を有してもよい芳香族複素環基」としては、チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、オキサジニル基、トリアジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、チオナフテニル基、ジヒドロチオナフテニル基、ベンズオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、アクリジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、プリニル基、キサンチニル基、プテリジニル基、カルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾーリル基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基等を例示することができる。また、この「置換基を有してもよい芳香族複素環基」としては、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンズオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、カルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバ

ゾーリル基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基を好ましいものとして例示することができ、さらに、カルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾーリル基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基をより好ましいものとして例示することができる。

この (i-3) および (i-4) において、「置換基を有してもよい飽和複素環基」としては、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピラゾロニル基、イソイミダゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、ピラニル基、チアジニル基、オルトオキサジニル基、オキサジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、ジオキサニル基、モルフォリニル基、チオキサニル基またはチオモルフォニル基等を例示することができ、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、ジオキサニル基、またはモルフォリニル基を好ましいものとして例示することができる。

また (i-2) および (i-4) において、「置換基として存在する異種原子」としては酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を例示することができ、酸素原子、または窒素原子が好ましい。

(I j) および (II j) 置換基を有してもよい複素単環基としては、チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、オキサジニル基、トリアジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピラゾロニル基、イソイミダゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、ピラニル基、チアジニル基、オルトオキサジニル基、オキサジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、ジオキサニル基、モルフォリニル基、チオキサニル基、またはチオモルフォニル基等を例示することができ、フリル基、ピロリル基、またはピリジル基を好ましいものとして例示することができる。

(I k) および (II k) 置換基を有してもよい複素多環式基としては、イン

ドリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、チオナフテニル基、ジヒドロチオナフテニル基、ベンズオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、アクリジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、プリニル基、キサンチニル基、プテリジニル基、カルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾーリル基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基等を例示することができる。また、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンズオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、カルバゾーリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、テトラヒドロカルバゾーリル基、テトラヒドロジベンゾフラニル基またはテトラヒドロジベンゾチオフェニル基を好ましいものとして例示することができる。

(II1)における、 $R^2$ と $R^3$ とが結合して形成してもよい含窒素複素環としては、アジリジン環、アゼチジン環、ピロール環、ピロリジン環、ピラゾール環、ピラズロン環、イミダゾール環、イソイミダゾール環、イミダゾリン環、イミダゾリジン環、オキサゾリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ホモピペラジン環、モルフォリン環、チオモルフォリン環、テトラヒドロキノリン環、テトラヒドロイソキノリン環、インドール環、イソインドール環、ベンズイミダゾール環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、プリン環、キサンチン環、カルバゾール環またはテトラヒドロカルバゾール環等を例示することができる。また、アジリジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ホモピペラジン環、モルフォリン環、またはチオモルフォリン環を好ましいものとして例示することができる。

これらの $R^3$ の中で、

- (a) 水素、
- (b) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、
- (c) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、
- (d) 置換基を有してもよい環状アルキル基、



- (e) 置換基を有してもよいアルケニル基、
- (f) 置換基を有してもよいアラルキル基、
- (g) 置換基を有してもよいアリール基、
- (h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基、または
- (i) 異種原子を含む不飽和の炭素鎖基；

が好ましく、また、

- (b) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、
- (c) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、
- (d) 置換基を有してもよい環状アルキル基、
- (e) 置換基を有してもよいアルケニル基、
- (f) 置換基を有してもよいアラルキル基、
- (g) 置換基を有してもよいアリール基、
- (h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基、または
- (i) 異種原子を含む不飽和の炭素鎖基；

がより好ましく、また、

- (b) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、
- (f) 置換基を有してもよいアラルキル基、または
- (h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基；

がより一層好ましく、

- (h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基が特に好ましい。

前記の一般式(1)において、Aが $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ で表され、且つ $\text{R}^2$ がアシル基もしくはアルキルオキシカルボニル基ではないとき、すなわちアミン性窒素官能基を有するケトン化合物は、遊離のアミンの形に限らず、通常使用される鉱酸または有機酸との塩としても用いることができる。通常使用される鉱酸としては、酸化性を持たないものであれば、特に限定されないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸等を例示することができる。さらに好ましくは塩酸、臭化水素酸を例示することができる。通常使用される有機酸としては、酸化性を持たないものであれば、特に限定されるものではないが、ギ酸、酢酸、酪酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸類を例示することができる。さらに好

ましくは酢酸、トリフルオロ酢酸を例示することができる。

また、一般式(1)のケトン化合物の中で、 $n$ が0であり、且つAが $\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $\text{NR}^2\text{R}^3$ である化合物群の中で、WO 97/25311号公報およびWO 99/01431号公報に糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に極めて有用である旨が記載されている医薬品の、重要な合成中間体として、以下を挙げることができる。

すなわち、 $\text{R}^1$ が、3-アミノフェニル基、3-ニトロフェニル基、3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル基、4-クロロ-3-アミノフェニル基、4-クロロ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル基、4-クロロ-3-ニトロフェニル基、4-ブromo-3-アミノフェニル基、4-ブromo-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル基、4-ブromo-3-ニトロフェニル基、4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル基、4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル基、4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル基、4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル)(ベンジルスルホニル)アミノ]フェニル基または4-ベンジルオキシ-3-[(ヒドロキシ)メチル]フェニル基を示し、好ましくは4-クロロ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル基、4-ブromo-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル基、3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル基または4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル基等の、置換基を有するフェニル基を示す。且つ、 $\text{R}^2$ が穏やかな条件下で脱保護可能なアミノ基の保護基を示し、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル基またはナフトイル基等のアシル基、またはtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のカルバメート型保護基、またはベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基等のアラルキル基を示し、好ましくはベンゾイル基、またはベン

ジル基を示す。且つ、 $R^3$ が末端で三縮環性基と酸素原子を介して結合したエチル基を示し、具体的には、2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチル基、2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチル基、2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル基、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ)エチル基、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ)エチル基、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ)エチル基を示し、好ましくは2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル基を示す。

以下に、上記の置換基を有するケトン化合物として、特に好ましい例を示す。すなわち、1-[4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル)(ベンジルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[[2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル)(ベンジルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[[2-(ジベンゾフラン-3-イルオ

キシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、 1 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - [ ( ベンジル ) ( ベンジルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ ) エチル ] ベンジルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - [ ( ベンジル ) ( ベンジルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 6 - イルオキシ ) エチル ] ベンジルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - [ ( ベンジル ) ( ベンジルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾフラン - 6 - イルオキシ ) エチル ] ベンジルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - [ ( ベンジル ) ( ベンジルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 7 - イルオキシ ) エチル ] ベンジルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ ( ベンジル ) ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( ジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ ) エチル ] ベンジルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ ( ベンジル ) ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( ジベンゾフラン - 3 - イルオキシ ) エチル ] ベンジルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ ( ベンジル ) ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ ) エチル ] ベンジルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ ( ベンジル ) ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 6 - イルオキシ ) エチル ] ベンジルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ ( ベンジル ) ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾフラン - 6 - イルオキシ ) エチル ] ベンジルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ ( ベンジル ) ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 7 - イルオキシ ) エチル ] ベンジルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ ( ベンジル ) ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( ジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ ) エチル ] ベンジルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - ブロモ - 3 -

[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾフラン- 3 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、 1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (9 H - カルバゾール- 2 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、 1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾチオフエン- 6 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、 1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾフラン- 6 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、 1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ- 9 H - カルバゾール- 7 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、 1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾチオフエン- 3 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、 1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾフラン- 3 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、 1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (9 H - カルバゾール- 2 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、 1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾチオフエン- 6 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、 1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ- 9 H - カルバゾール- 7 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、 1 - (4 - ベンジルオキシ- 3 - アミノフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾチオフエン- 3 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、 1 - (4 - ベンジルオキシ- 3 - アミノフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾフ

ラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベン  
ジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(9H-カルバゾール-2  
-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキ  
シ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジ  
ベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1  
-(4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3,  
4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミ  
ノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-  
[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオ  
キシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフ  
ェニル)-2-[ [2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベ  
ンジルアミノ] エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-  
[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタ  
ノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(9H-カル  
バゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-  
クロロ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒド  
ロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、  
1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エ  
タノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2,  
3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベン  
ジルアミノ] エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-  
[ [2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ]  
エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(ジベン  
ゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-  
ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イ  
ルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミ  
ノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフ  
エン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ブロ

モ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ブromo-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、

1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾチオフエン - 6 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾフラン - 6 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 7 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (4 - ブロモ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾチオフエン - 3 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (4 - ブロモ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (4 - ブロモ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (4 - ブロモ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾチオフエン - 6 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (4 - ブロモ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾフラン - 6 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (4 - ブロモ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 7 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾチオフエン - 3 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (3 - ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾチオフエン - 6 - イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ ] エタノン、1 - (3 - ニトロフェニル) - 2 -



[ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノンまたは1- (3-ニトロフェニル) -2- [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン等の、 $R^2$ がベンジル基である化合物群、さらにこれらの塩酸塩、酢酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩など許容される酸の塩をも挙げることができる。

またさらに、 $R^2$ がベンゾイル基である化合物群、具体的には、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2-

(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-[4-クロロ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-[4-クロロ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-[4-クロロ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-[4-クロロ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-[4-クロロ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-[4-ブロモ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-[4-ブロモ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイル

アミノ] エタノン、 1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (4-ベンジルオキシ-3-アミ

ノフェニル) - 2 - [ [ 2 - ( 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 6 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾフラン - 6 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 7 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - クロロ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( ジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - クロロ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( ジベンゾフラン - 3 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - クロロ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - クロロ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 6 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - クロロ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾフラン - 6 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - クロロ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 7 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - ブロモ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( ジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - ブロモ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( ジベンゾフラン - 3 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - ブロモ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - ブロモ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 6 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - ( 4 - ブロモ - 3 - アミノフェニル ) - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ

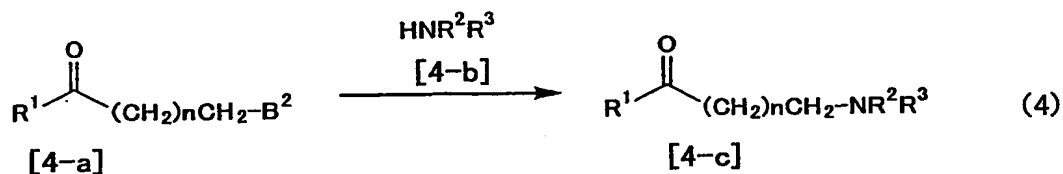
ジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[[2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[[2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-2-[[2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-クロロ-3-ニ

トロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (4-クロロ-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (4-クロロ-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (4-クロロ-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (4-クロロ-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (4-ブromo-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (4-ブromo-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (4-ブromo-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (4-ブromo-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (4-ブromo-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (4-ブromo-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (3-ニトロフェニル) - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、 1 - (3-ニトロフェニル) -

2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノンまたは1-(3-ニトロフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン等も、挙げる事ができる。

前記一般式(1)で表される反応基質である、 $\alpha$ 位、 $\beta$ 位、もしくは $\gamma$ 位に窒素あるいは酸素官能基を有するケトン化合物は、以下のようにして合成することができる。

まず、一般式(1)のAが $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ の場合で、且つ、 $\text{R}^2$ がアシル基ならびにアルキルオキシカルボニル基ではないとき、すなわちアミン性窒素官能基を有するケトン化合物のとき、一般式(4)



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ ならびに $n$ は前記と同じ意味を示し、 $\text{R}^2$ はアシル基ならびにアルキルオキシカルボニル基ではない前記と同じ意味の基を示し、

$\text{B}^2$ は、

(a) 塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、

(b) メシル酸エステル基、p-トシル酸エステル基等のスルホン酸エステル基、または

(c) 四級アンモニウム塩等の脱離基；

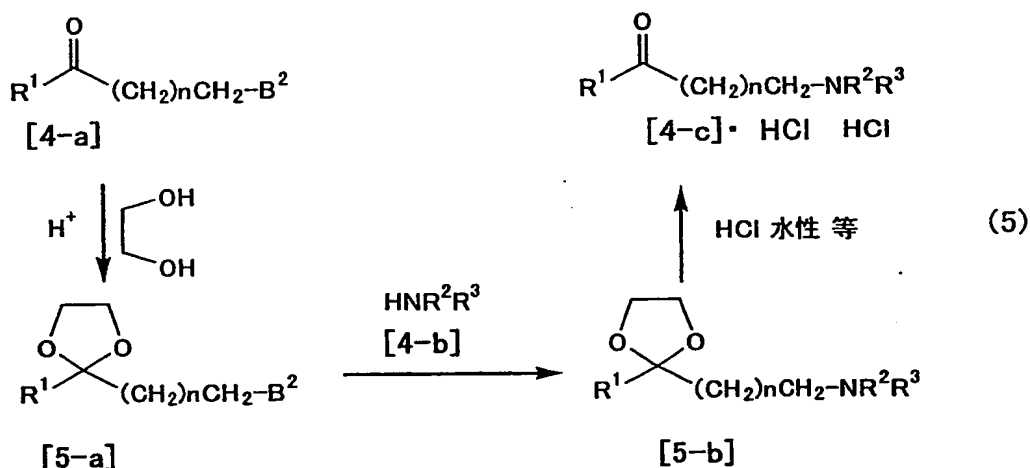
を示す。]で表される様に、脱離基を有するケトン化合物[4-a]と、第二級アミン化合物[4-b]とを縮合する方法を、例示することができる。この縮合反応は、文献記載[例えば、 $\alpha$ -アミノケトン化合物の合成：Larsen, A. A. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 10, 462 (1967)；Larsen, A. A. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 9, 88-97 (1966)、 $\beta$ -アミノケトン化合物の合成：Maxwell

1, C. E., Organic Synthesis Collective Vol. 3, 305-306 (1955)、 $\gamma$ -アミノケトン化合物の合成: Yevich, J. P. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 35, 4516-4525 (1992)]の方法により実施することができる。通常はトルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、ジイソプロピルエーテル (IPE)、tert-ブチルメチルエーテル (MTBE) 等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン (MEK)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルスルフォキシド (DMSO) 等の極性溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール等のアルコール系溶媒等の存在下を実施する方法が挙げられるが、[4-b]を溶媒を兼ねて過剰量用いる場合は、前述の溶媒を用いない方法で実施することもできる。

この反応は、通常、酸捕捉剤として炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属塩や、トリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基、ピリジン、コリジン等の有機塩基等の塩基触媒を、脱離基  $B^2$  に対して1~10倍モル、好ましくは1~5倍モル、さらに好ましくは1~2倍モル用いて実施されるが、[4-b]を大過剰量用いる方法においては、これらの酸捕捉剤を使用せずに実施することもできる。また、脱離基  $B^2$  が、塩素、臭素のときは、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のヨウ化物をハロゲン交換触媒として、0.01~10倍モル、好ましくは0.1~0.3倍モル添加することにより、反応時間を短縮することができる。また、この反応は、-20~200℃の温度範囲で、通常1~48時間で反応が完結するが、20~100℃の温度範囲で1~24時間で実施する方法がさらに好ましい。

また、この縮合反応の別法として、一般式 (5)

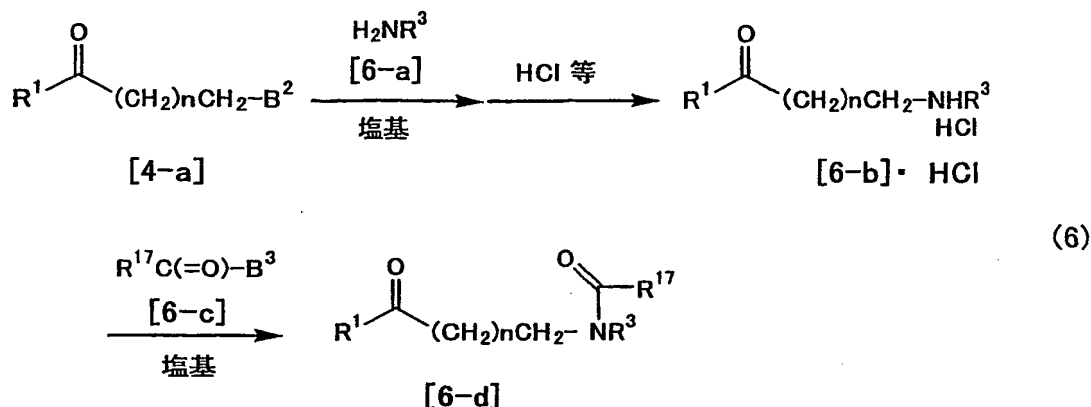




[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $n$ ならびに $\text{B}^2$ は、一般式(4)と同じ意味を示す。]で表されるように、脱離基 $\text{B}^2$ を有するケトン化合物のカルボニル基を、 $p$ -トルエンスルホン酸等の酸触媒存在下に1,2-エタンジオール中で80～100℃の温度範囲で加熱して、ケタール保護した後に、第二級アミン化合物[4-b]と縮合させ、引き続き[5-b]のケタールを脱保護することにより、所望のアミノケトン化合物[4-c]の塩に導く方法を、例示することができる。この[5-a]と[4-b]との反応は、前記一般式(4)の場合と同様にして実施することできる。ケタールの脱保護は、一般的に用いられる方法ならば特に限定されないが、例えば、THF溶媒中、20～40℃の温度範囲において、0.1～10倍モルの希塩酸、好ましくは0.1～2倍モルの希塩酸を用いることにより、1～24時間で収率よく脱保護することができる。また、同時に生成するアミノケトン化合物を塩酸塩として固体化することができ、再結晶操作により容易に精製することもできる。

次に、一般式(1)のAが $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ で、且つ、 $\text{R}^2$ がアシル基、もしくはアルキルオキシカルボニル基のとき、すなわちアミド型窒素官能基を有するケトン化合物のときは、文献：例えば、池崎ら、薬学雑誌、106(1)、80-89(1986)、ならびにTakayuki Kawaguchi et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 41(4)、639-642(1993)に記載の公知の方法に

より合成することができる。すなわち、一般式 (6)



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $n$ ならびに $\text{B}^2$ は前記と同じ意味を示し、 $\text{R}^{17}$ は、

(a) アルキル基、または

(b) アルコキシ基；

を示し、 $\text{B}^3$ は、

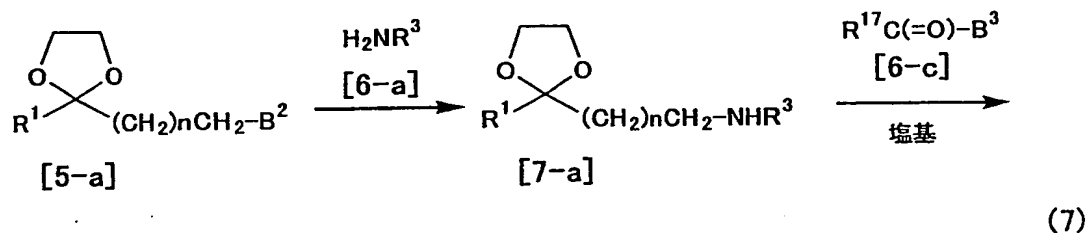
(a) 塩素、臭素などのハロゲン、

(b) ホルミルオキシ基、アセトキシ基などのカルボン酸エステル、または

(c) メシル酸エステル基、p-トシル酸エステル基、トリフルオロメタンスルホン酸エステル等；

の脱離基を示す。]で表されるように、脱離基 $\text{B}^2$ を有するケトン化合物[4-a]と、第一級アミン化合物[6-a]とを縮合させることにより、第二級アミノケトン化合物[6-b]を合成し、ついでこの[6-b]のアミノ基を、 $\text{R}^{17}\text{C}(=\text{O})-\text{B}^3$ [6-c]で表されるアシル化剤、もしくはアルキルオキシカルボニル化剤で保護することにより、アミド型窒素官能基を有するケトン化合物[6-d]を合成することができる。

あるいは一般式 (7)



〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $n$ 、 $\text{B}^2$ ならびに $\text{B}^3$ は、前記と同じ意味を示す。〕  
 で表されるように、脱離基 $\text{B}^2$ を有するケタール類〔5-a〕と、第一級アミン化合物〔6-a〕とを縮合させることにより、第二級アミノケタール化合物〔7-a〕を合成し、ついでこの第二級アミノ基を、アシル化剤、もしくはアルキルオキシカルボニル化剤〔6-c〕で保護することにより、アミド型窒素官能基を有するケタール類〔7-b〕を合成することができる。この〔7-b〕を、塩酸などで脱保護して、〔6-d〕を合成する別法も挙げることができる。この〔4-a〕または〔5-a〕と、第一級アミン化合物〔6-a〕との縮合反応は、通常トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、ジイソプロピルエーテル（IPE）、tert-ブチルメチルエーテル（MTBE）等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン（MEK）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMA）、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルスルフォキシド（DMSO）等の極性溶媒、もしくはメタノール、エタノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール等のアルコール系溶媒等の存在下に、実施する方法が挙げられるが、〔6-a〕を、溶媒を兼ねて大過剰量用いる場合は、上記溶媒を用いなくても実施することもできる。

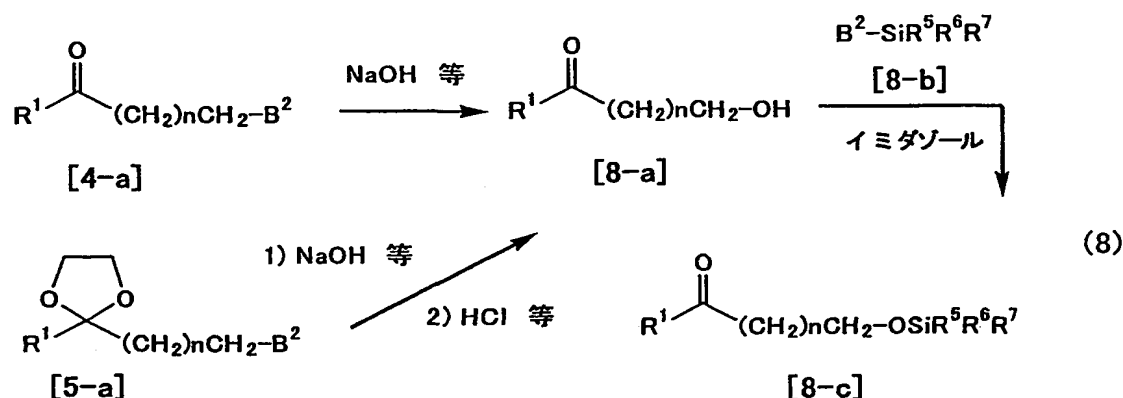
この縮合反応では、酸捕捉剤として、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のア

ルカリ金属塩や、トリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基、ピリジン、コリジン等の有機塩基等の塩基触媒を、脱離基 $B^2$ に対して、1～10倍モル、好ましくは1～5倍モル、さらに好ましくは1～2倍モル用いることができる。また、ジアルキル化体の生成を抑える観点からは、[6-a]を大過剰量用いて、これらの酸捕捉剤を使用せずに実施する方法も、好ましい方法として例示できる。また、脱離基 $B^2$ が、塩素、臭素のとき、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のヨウ化物を、ハロゲン交換触媒として、0.01～10倍モル、好ましくは0.1～0.3倍モル添加することにより、反応時間を短縮することができる。また、この反応は、-20から100℃の温度範囲で、0.1～48時間で完結することができるが、20から50℃の温度範囲で、0.1～1時間で実施する方法が、さらに好ましい例として挙げられる。この縮合反応では水と有機溶媒の二相系条件を用いることもでき、特に好ましい方法として例示することができる。すなわち、脱離基 $B^2$ に対して1～5倍モル、好ましくは3～5倍モル、さらに好ましくは3～3.5倍モルの[6-a]を、トルエン等の水と混ざらない有機溶媒に0.1～5モル/Lの濃度、好ましくは0.5～2モル/Lの比較的濃い濃度で溶解し、酸捕捉剤として脱離基 $B^2$ 1モルに対して1～5L、好ましくは1～1.5Lの、5～50W/V%水酸化ナトリウム溶液、好ましくは10～20%水酸化ナトリウム溶液を添加し、0～10℃、好ましくは2～7℃の温度範囲で、激しく攪拌しながら、[4-a]を少量ずつ滴下して加え、さらに2～7℃の温度を保ちながら、0.5～5時間、好ましくは1～3時間反応させて、第二級アミノケトン化合物[6-b]を合成する方法を挙げることができる。

さらに必要に応じて0～50℃の温度範囲で、好ましくは10～30℃の温度範囲で、例えば10W/V%塩酸を用いて塩酸塩化することにより、[6-b]の塩を合成することもできる。次に、 $R^2$ すなわち $R^{1'}$ C(=O)で表される、アシル基、もしくはアルキルオキシカルボニル基の導入は、成書：Greene, T. W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis* (Wiley-Interscience Publication)に記載されている通常の方法に従って実施

することができる。例えばベンゾイル基の場合、第二級アミノケトン化合物 [6-b] に、ジクロロエタンやTHFなどの溶媒中で、0～30℃の温度範囲で、炭酸水素ナトリウムなどの酸捕捉剤の存在下、ベンゾイルクロリドを1～3倍モル、好ましくは1～1.2倍モル作用させる方法が挙げられる。

次に、一般式(1)のAがOR<sup>4</sup>のときで、且つ、R<sup>4</sup>がSiR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>のとき、一般式(8)

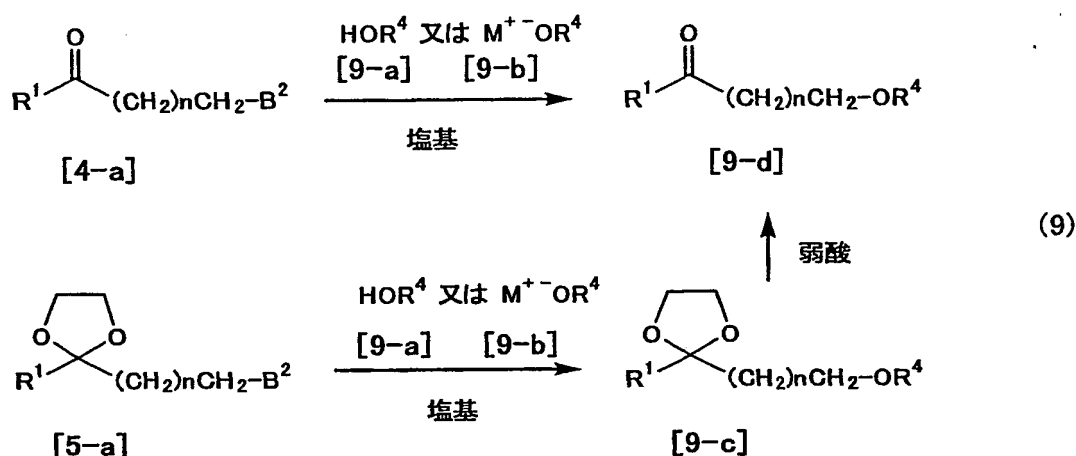


[式中、R<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>ならびにnは、前記と同じ意味を示す。]で表されるように、[4-a]あるいは[5-a]を、NaOHやKOHなどのアルカリで処理して([5-a]のときは、ケタールを酸処理により脱保護して)得られるヒドロキシケトン化合物[8-a]に対して、シリル化剤であるB<sup>2</sup>-SiR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>[8-b]を反応させることにより、シリルオキシケトン化合物[8-c]を合成する方法を例示することができる。このシリル化反応は、成書：Greene, T. W. et al., Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley-Interscience Publication)に記載されている、水酸基のシリル基保護に用いる通常の方法により実施することができる。

具体的には、[8-a]をTHF、ジクロロメタン、DMFなどの溶媒中、0.1～10モル/Lの濃度範囲、好ましくは1～5モル/Lの濃度範囲で溶解し、イミダゾール、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基存在下、好ましくはシリル化剤に対して1.0～1.5倍モル、好ましくは1.1～1.

3倍モルのイミダゾールを、酸捕捉剤として加え、0～30℃の温度範囲で、例えば $t$ -ブチルジフェニルクロロシラン等のシリル化剤を1.05～1.2倍モル作用させて、0.5～12時間で反応させる方法を例示することができる。

また、エーテル型酸素官能基を有するケトン化合物は、一般式(9)

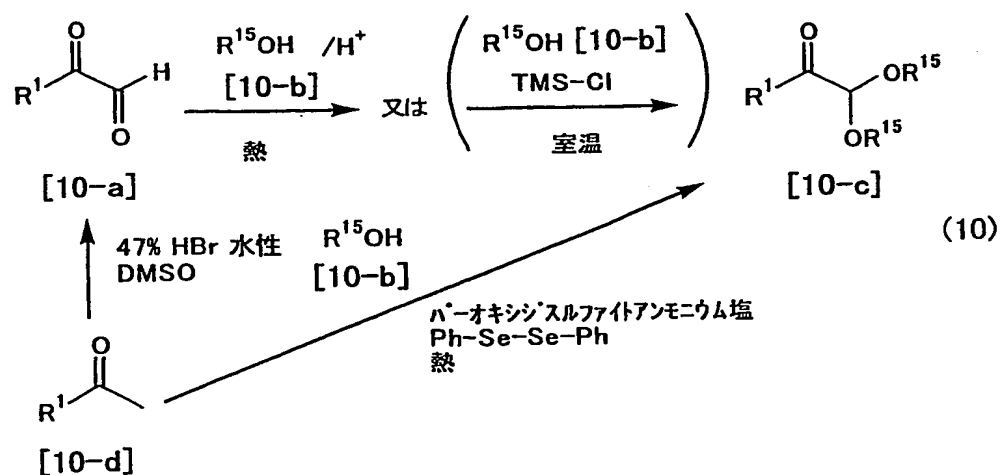


〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{B}^2$ 、 $\text{R}^4$ ならびに $n$ は、前記と同じ意味を示す。〕で表されるように、〔4-a〕を、 $\text{HOR}^4$ で表されるアルコール類、フェノール類、あるいはシラノール類〔9-a〕と反応させることにより合成することができる。また、〔5-a〕を用いて反応させる別法を用いることもでき、ケタールを選択的に脱保護することにより、エーテル結合を有するケトン化合物〔9-d〕を合成することができる。この $\text{HOR}^4$ 〔9-a〕と脱離基 $\text{B}^2$ との置換反応は、通常トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、ジイソプロピルエーテル（IPE）、 $t$ -ブチルメチルエーテル（MTBE）等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン（MEK）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMA）、 $N$ -メチルピロリドン（NMP）、ジメチルスルフォキシド（DMSO）等の極性溶媒中、脱離基 $\text{B}^2$ に対して、1～10倍モルの、好ましくは1.1～2倍モルの〔9-a〕を用いて反応させることができる。

また、[9-a] が、メタノール、エタノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール等の低級アルコールの場合、それ自身を溶媒として大過剰量用いることも好ましい方法として例示される。この置換反応では、酸捕捉剤として、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属塩や、トリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基、ピリジン、コリジン等の有機塩基等の塩基触媒を、脱離基  $B^2$  に対して、1~10 倍モル、好ましくは1~5 倍モル、さらに好ましくは1~2 倍モル用いることができる。また、予め  $HOR^4$  [9-a] の水酸基を、水素化ナトリウム等の金属水素化物、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド等の強塩基を用いて、塩： $M^+ - OR^4$  [9-b] [式中、 $M^+$  は一価の金属イオンもしくは第四級アンモニウムイオンを示す。] として活性化し、 $-20 \sim 5^\circ\text{C}$  の比較的低温下で、[4-a] を作用させる方法も、好ましい例として挙げられる。また、脱離基  $B^2$  が、塩素、臭素のとき、前記と同様にヨウ化物を、ハロゲン交換触媒として、0.01~10 倍モル、好ましくは0.1~0.3 倍モル添加することにより、反応時間を短縮することができる。また、この反応は、 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$  の温度範囲で、0.1~48 時間で完結することができるが、 $20 \sim 50^\circ\text{C}$  の温度範囲で、0.1~1 時間で完結する方法が好ましい例として挙げられる。

一般式 (1) の A が  $CH(OR^{15})_2$  のとき、すなわちケタール型酸素官能基を有するケトン化合物の合成は、それぞれ  $n$  が0 のとき、1 のとき、2 のときで異なる。

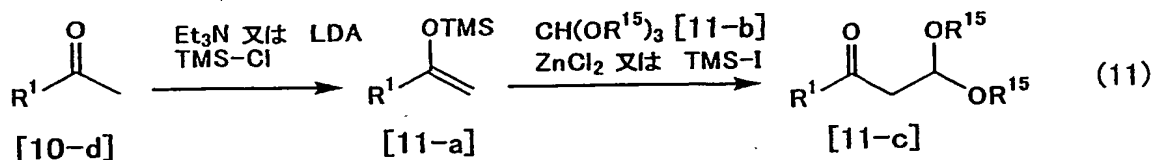
$n$  が0 の場合、一般式 (10)



[式中、 $R^1$ ならびに $R^{15}$ は前記と同じ意味を示す。]で表されるように、グリオキザール類[10-a]を直接用いるか、または各種のメチルケトン化合物[10-d]を、文献記載の公知の方法(Bruce, M. J. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 14, 1789-1796 (1995)もしくはTanaka, Yasuhiro et al., Chem. Pharm. Bull., 44 (5), 885-891 (1996))に従って、47%臭化水素酸とジメチルスルホキシドを用いて酸化して得られる[10-a]を用いて、文献記載の公知の方法(Evans et al., J. Chem. Soc., 3324-3328 (1955); Henery-Logan et al., Chem. Commun., 130 (1968); Trost, B. M. et al., J. Org. Chem., 45 (14), 2741-2746 (1980))に従って合成することができる。具体的には、 $R^{15}OH$ [10-b]で表されるアルコール類、もしくは1, 2-エタンジオールや1, 3-プロパンジオール等のジオール化合物を、1~10倍モル、好ましくは1~2倍モル用いて、トルエン等の溶媒中で、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸触媒存在下、加熱・脱水することにより、 $\alpha$ -ケタールケトン化合物[10-c]を合成することができる。また、文献: Chan, T. H. et al., Synthesis, 3, 203-205 (1983)に記載の公知の方法を用いれば、[10-a]と[10-b]とを、トリメチルシリルクロリド等のルイス酸触媒の存在下、室温で12~24時間反応させるという、比較的穏やかな条件で、[10-c]を合成することもできる。また、[10-a]を用いない別法としては、各種のメチルケトン化合物[10-d]から、文献: Tiecco, M. et al., J. Org. Chem., 55 (15), 4523-4528 (1990)に記載の公知の方法、すなわち[10-b]の存在下、加熱下に過二硫酸アンモニウムとジフェニルジセレニドとを0.5~2時間作用させる方法により、より短工程で直接[10-c]を合成する方法を挙げることができる。

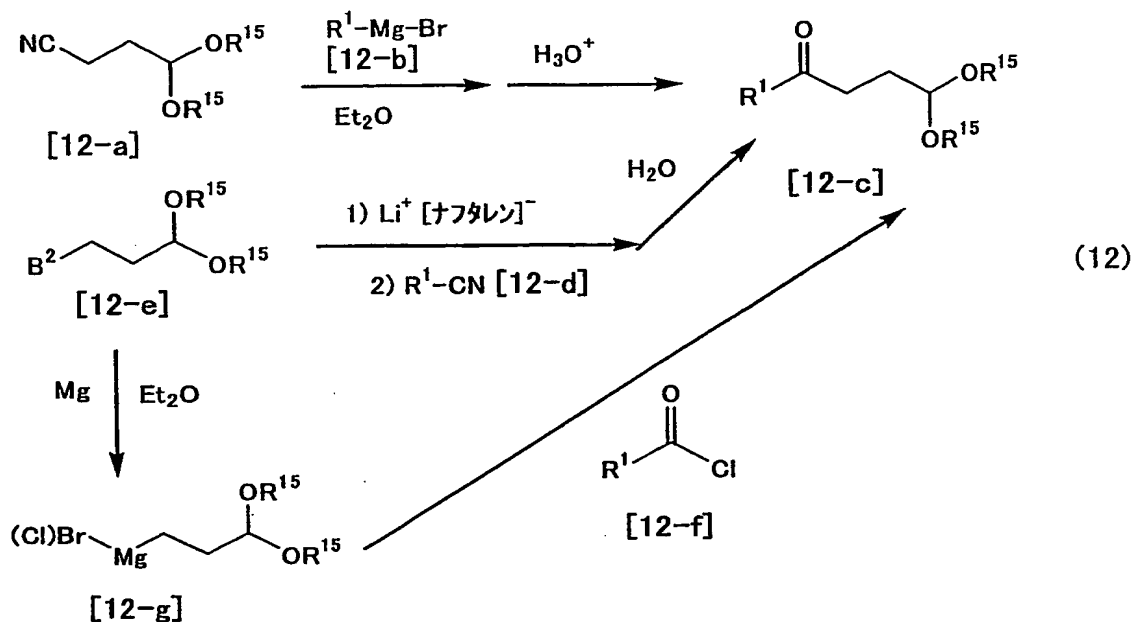
次に、 $n$ が1の場合、一般式(11)





〔式中、 $\text{R}^1$ ならびに $\text{R}^{15}$ は前記と同じ意味を示す。〕で表されるように、シリルエノールエーテル〔11-a〕を、文献記載の公知の方法（Makin, S. M. et al., J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.), 17 (4), 630-634 (1981); Sakurai, Hideki et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 56 (10), 3195-3196 (1983))、すなわち酢酸エチルやジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒中、 $\text{ZnCl}_2$ やトリメチルヨードシランなどの強ルイス酸触媒存在下、トリメトキシメタン等のトリアルコキシメタン〔11-b〕と、 $-78 \sim 25^\circ\text{C}$ の温度範囲で1～3時間反応させることにより、 $\beta$ -ケタールケトン化合物〔11-c〕を合成することができる。このシリルエノールエーテル〔11-a〕は、各種のメチルケトン化合物〔10-d〕を、1～1.1倍モルのトリエチルアミンや、LDA（リチウムジイソプロピルアミド）等の有機塩基と、1～1.1倍モルのトリメチルクロロシランとで処理して容易に調製することができる。

また、 $n$ が2の場合、一般式（12）



〔式中、 $R^1$ ならびに $R^{15}$ は前記と同じ意味を示す。 $B^2$ は塩素、あるいは臭素を示す。〕で表されるように、市販の $\gamma$ -ケタールニトリル類〔12-a〕を、文献記載の公知の方法（Kirrmann et al., Bull. Soc. Chim. Fr., <5>2, 2150 (1935)）に従って、ジエチルエーテル、THFなどのエーテル系溶媒中、 $-78 \sim 0^\circ\text{C}$ の比較的低温で、1.0～1.05倍モルのグリニャール試薬〔12-b〕と1～6時間反応させ、続いて常温にて1～2時間加水分解反応に付すことにより、 $\gamma$ -ケタールケトン化合物〔12-c〕を合成することができる。また、ニトリル〔12-d〕や酸クロリド〔12-f〕に対して、文献記載の公知の方法（Barluenga, J. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 3113-3118 (1988)）に従って、ジエチルエーテル、THF等のエーテル系無水溶媒中、 $-78 \sim -20^\circ\text{C}$ の低温で、 $\gamma$ -ケタールハロゲン化合物〔12-e〕とリチウムナフタレニド等の有機リチウム化合物とから調製する1.0～1.1倍モルの求核試薬を反応させ、引き続き常温にて1～2時間の加水分解反応に付すことにより、〔12-c〕を合成する方法も例示することができる。

また、同じくニトリル [12-d] や酸クロリド [12-f] に対して、ジエチルエーテル中、[12-e] と金属マグネシウムとを作用させることで容易に調製される  $\gamma$ -ケタールグリニャール試薬 [12-g] を、文献記載の公知の方法 (Watanabe, Masami et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 21, 3125-3128 (1994)) に従って、ジエチルエーテル、THF等のエーテル系無水溶媒中、 $-78 \sim -20^\circ\text{C}$  の低温で、1.0~1.1倍モル用いて求核反応させ、引き続き常温にて1~2時間の加水分解反応に付すことにより、[12-c] を合成する方法も例示することができる。

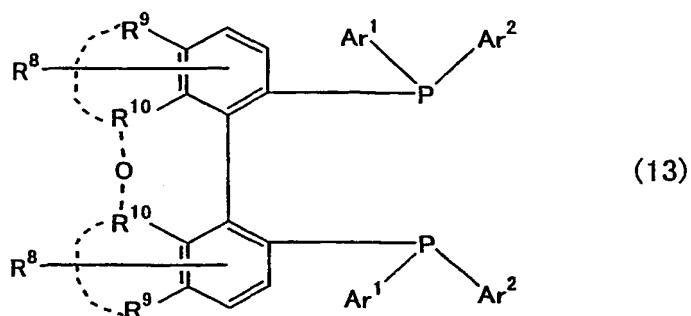
次に、本願の発明に用いられるルテニウム-光学活性二座ホスフィン-ジアミン錯体は、一般式(2)で表され、式中、 $m$ は、0から2の整数を示し、 $m$ は0が好ましい。

X、Yは、同じであっても異なってもよく、ルテニウムとの結合は共有結合でもイオン結合でもよい。具体的には、

- (a) 水素、
- (b) ハロゲン、
- (c) アルコキシ基、
- (d) カルボキシ基、または
- (e) 他のアニオン基；

を示すが、上記の他のアニオン基としては各種のものであってよく、 $[\text{BH}_4]^-$  および  $[\text{BF}_4]^-$  等が例示される。更に、水素、ハロゲン、および  $[\text{BH}_4]^-$  がより好ましい。

ルテニウム-光学活性二座ホスフィン-ジアミン錯体は、分子内に、光学活性二座ホスフィン配位子と、ジアミン配位子とを持つが、光学活性二座ホスフィン配位子は、一般式(13)



[式中、 $R^8$ は、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル基、
- (c) 低級アルコキシ基、または
- (d)  $N(R^{14})_2$ ;

を示し、 $R^{14}$ は、低級アルキル基を示す。

$R^9$ は、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル基、または
- (c) 低級アルコキシ基；

を示し、 $R^{10}$ は、

- (a) 低級アルキル基、または
- (b) 低級アルコキシ基；

を示し、 $R^{10}$ と他方の $R^{10}$ とを結ぶ破線は、 $R^{10}$ が他方の $R^{10}$ と酸素原子を介して結合してもよいことを示し、さらに $R^9$ と $R^{10}$ とを結ぶ破線および $R^9$ と $R^{10}$ とを結ぶ他方の破線は、独立して、それぞれの $R^9$ と $R^{10}$ とが結合しているベンゼン環とともに、置換基を有してもよいテトラリン環、置換基を有してもよいナフタレン環、あるいは「 $-OCH_2O-$ 」で結合した置換基を有してもよい1, 3-ベンゾジオキソール環を形成してもよいことを示し、 $Ar^1$ および $Ar^2$ は、同じであっても互いに異なってもよく、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基、ハロゲン、または低級アルコキシ基のいずれかから選択される0～5個の置換基を有するフェニル基を示す。]で表される。

この一般式 (13) の中で、 $R^8$  は、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル基、
- (c) 低級アルコキシ基、または
- (d)  $N(R^{14})_2$  ;

を示し、 $R^{14}$  は、低級アルキル基を示す。

この  $R^8$  において、

(b) 低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、またはトリフルオロメチル等を例示することができ、メチル基またはトリフルオロメチル等が好ましい。

(c) 低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、tert-ブトキシ基、またはトリフルオロメトキシ基等を例示することができ、メトキシ基またはトリフルオロメトキシ基が好ましい。

(d)  $N(R^{14})_2$  における  $R^{14}$  としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基等を例示することができ、好ましくはメチル基を挙げることができる。

$R^8$  の中では、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル基、または
- (c) 低級アルコキシ基 ;

が好ましく、

- (a) 水素、または
- (b) 低級アルキル基 ;

がより好ましい。

$R^9$  は、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル基、
- (c) 低級アルコキシ基、または

$R^9$  と  $R^{10}$  とを結ぶ破線および  $R^9$  と  $R^{10}$  とを結ぶ他方の破線は、独立して、それぞれの  $R^9$  と  $R^{10}$  とが結合しているベンゼン環とともに以下の環 :

- (a) 置換基  $R^8$  を有してもよいテトラリン環、
- (b) 置換基  $R^8$  を有してもよいナフタレン環、または
- (c) 「 $-OCH_2O-$ 」で結合した置換基  $R^8$  を有してもよい1, 3-ベンゾジオキソール環；

を形成してもよいことを示し、

$R^{10}$  は、

- (a) 低級アルキル基、
- (b) 低級アルコキシ基、または

上記と同様、 $R^9$ と $R^{10}$ とを結ぶ破線および $R^9$ と $R^{10}$ とを結ぶ他方の破線は、独立して、それぞれの $R^9$ と $R^{10}$ とが結合しているベンゼン環とともに以下の環：

- (a) 置換基  $R^8$  を有してもよいテトラリン環、
- (b) 置換基  $R^8$  を有してもよいナフタレン環、または
- (c) 「 $-OCH_2O-$ 」で結合した置換基  $R^8$  を有してもよい1, 3-ベンゾジオキソール環；

を形成してもよいことを示す。

この $R^9$ において、

(b) 低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、またはトリフルオロメチル基等を例示することができ、メチル基、またはトリフルオロメチル基が好ましい。

(c) 低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、tert-ブトキシ基、またはトリフルオロメトキシ基等を例示することができ、メトキシ基、またはトリフルオロメトキシ基が好ましい。

この $R^{10}$ において、

(a) 低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、またはトリフルオロメチル基等を例示することができ、メチル基、またはトリフルオロメチル基が好ましい。

(b) 低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、tert-ブトキシ基、またはトリフルオロメトキシ基等を例示するこ

とができ、メトキシ基、または トリフルオロメトキシ基が好ましい。

この $R^9$ の中では、

(b) 低級アルキル基、

(c) 低級アルコキシ基、または

それぞれの $R^9$ と $R^{10}$ とが結合しているベンゼン環とともに以下の環：

(a) 置換基 $R^8$ を有してもよいテトラリン環、

(b) 置換基 $R^8$ を有してもよいナフタレン環、または

(c) 「 $-OCH_2O-$ 」で結合した置換基 $R^8$ を有してもよい1, 3-ベンゾジオキソール環；

を形成することを、この $R^9$ の好ましい態様として例示することができる。また、それぞれの $R^9$ と $R^{10}$ とが結合しているベンゼン環とともに以下の環：

(a) 置換基 $R^8$ を有してもよいテトラリン環、

(b) 置換基 $R^8$ を有してもよいナフタレン環、または

(c) 「 $-OCH_2O-$ 」で結合した置換基 $R^8$ を有してもよい1, 3-ベンゾジオキソール環；

を形成することを、 $R^9$ のより好ましい態様として例示することができる。また、置換基 $R^8$ を有してもよいナフタレン環を形成することを、 $R^9$ の特により好ましい態様として例示することができる。

この $R^{10}$ の中では、

(a) 低級アルキル基、

(b) 低級アルコキシ基、または

それぞれの $R^9$ と $R^{10}$ とが結合しているベンゼン環とともに以下の環：

(a) 置換基 $R^8$ を有してもよいテトラリン環、

(b) 置換基 $R^8$ を有してもよいナフタレン環、または

(c) 「 $-OCH_2O-$ 」で結合した置換基 $R^8$ を有してもよい1, 3-ベンゾジオキソール環；

を形成することを、この $R^{10}$ の好ましい態様として例示することができる。また、それぞれの $R^9$ と $R^{10}$ とが結合しているベンゼン環とともに以下の環：

(a) 置換基 $R^8$ を有してもよいテトラリン環、

(b) 置換基  $R^8$  を有してもよいナフタレン環、または

(c) 「 $-OCH_2O-$ 」で結合した置換基  $R^8$  を有してもよい1, 3-ベンゾジオキソール環;

を形成することを、 $R^{10}$  のより好ましい態様として例示することができる。また、置換基  $R^8$  を有してもよいナフタレン環を形成することを、 $R^{10}$  の特により好ましい態様として例示することができる。

また、 $R^{10}$  と他方の  $R^{10}$  とを結ぶ破線は、 $R^{10}$  が他方の  $R^{10}$  と酸素原子を介して結合してもよいことを示すが、結合しないことがより好ましい。

$Ar^1$  および  $Ar^2$  は、それぞれ独立して、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基、ハロゲンまたは低級アルコキシ基のいずれかから選択される0~5個の置換基を有するフェニル基である。この置換基において、

(a) 直鎖状あるいは分枝状の低級アルキル基置換基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基またはtert-ブチル基等を例示することができ、メチル基が好ましい。

(b) ハロゲン置換基としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を例示することができ、好ましくはフッ素を例示することができる。

(c) 低級アルコキシ基置換基としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基またはtert-ブトキシ基等を例示することができ、好ましくはメトキシ基を例示することができる。

$Ar^1$  および  $Ar^2$  は、同じであっても互いに異なってもよく、上記置換基を0~5個有するフェニル基が好ましい。またさらに、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  は、同じであっても互いに異なってもよく、上記置換基を2~5個有し、かつ該置換基のうち、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基で少なくとも2個置換されたフェニル基も好ましい。またさらに、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  が、上記置換基を2~5個有し、かつ該置換基のうち、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基で少なくとも2個置換された同じフェニル基が特に好ましい。

具体的な  $Ar^1$  および  $Ar^2$  として、フェニル基、m-トリル基、p-フルオロフェニル基、p-クロロフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基（キシリル基）、3, 5-ジtert-ブチルフェニル基、p-メトキシフェニル基、



p-tert-ブチルフェニル基、p-トリル基または3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル基等を例示することができる。また、 $Ar^1$ および $Ar^2$ として、それぞれ独立に、3,5-ジメチルフェニル基（キシリル基）、または3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル基である場合を、好ましい例として挙げる事ができる。またさらに、 $Ar^1$ と $Ar^2$ とが同じであって、3,5-ジメチルフェニル基（キシリル基）、もしくは3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル基である場合を、特に好ましい例として挙げる事ができる。

さらに、一般式(13)の光学活性二座ホスフィン配位子の中で、好ましい以下の化合物群を詳しく挙げる事ができる。すなわち、 $R^8$ が、水素、メチル基、またはトリフルオロメチル基を示す。且つ、 $R^9$ が、水素、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、または $R^{10}$ と結合してテトラリン環もしくはナフタレン環を形成することを示す。且つ、 $R^{10}$ が、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、または $R^9$ と結合してテトラリン環もしくはナフタレン環を形成することを示す。且つ、 $R^{10}$ と他方の $R^{10}$ が酸素原子を介して結合していないことを示す。且つ、 $Ar^1$ と $Ar^2$ とが同じであって、フェニル基、m-トリル基、p-フルオロフェニル基、p-クロロフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基（キシリル基）、3,5-ジtert-ブチルフェニル基、p-メトキシフェニル基、p-tert-ブチルフェニル基、p-トリル基または3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル基であることを示す、光学活性二座ホスフィン配位子。

また、以下に、上記の置換基を有する光学活性二座ホスフィン配位子として、好ましい例を示す。すなわち、2,2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル（略称：BINAP）のそれぞれの光学異性体、BINAPのナフタレン環が部分的に還元された2,2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-5,5',6,6',7,7',8,8'-オクタヒドロ-1,1'-ビナフチル（略称：H<sub>8</sub>BINAP）のそれぞれの光学異性体、BINAPのナフタレン環上に置換基を有するものとして2,2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-6,6'-ジメチル-1,1'-ビナフチル（略称：6MeBINAP）のそれぞれの光学異性体、およびBINAPのリン原子上のベンゼン

環に、低級アルキル基置換基を有するBINAP誘導体として、例えば2, 2'-ビス-(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(略称: Tol-BINAP)のそれぞれの光学異性体、2, 2'-ビス[ビス(3-メチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチルのそれぞれの光学異性体、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチルのそれぞれの光学異性体、2, 2'-ビス[ビス(4-tert-ブチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチルのそれぞれの光学異性体、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル(略称: Xyl-BINAP)のそれぞれの光学異性体、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル(略称: Dmany1-BINAP)のそれぞれの光学異性体、BINAPのナフタレン環上に置換基を有し、且つBINAPのリン原子上のベンゼン環にも、低級アルキル基置換基を1~5個有するBINAP誘導体として、例えば2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-6, 6'-ジメチル-1, 1'-ビナフチル(略称: Xyl-6MeBINAP)のそれぞれの光学異性体、およびBINAPのナフタレン環が、飽和炭化水素環と縮合した3, 3'-ビス-(ジフェニルホスファニル)-13, 13'-ジメチル-12, 13, 14, 15, 16, 17, 12', 13', 14', 15', 16', 17'-ドデカヒドロ-11H, 11'H-[4, 4']ビ[シクロペンタ[a]フェナントレニル]のそれぞれの光学異性体などを好ましい例として挙げることができる。またさらに、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル(略称: Xyl-BINAP)のそれぞれの光学異性体、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル(略称: Dmany1-BINAP)のそれぞれの光学異性体、BINAPのナフタレン環上に置換基を有し、且つBINAPのリン原子上のベンゼン環にも、低級アルキル基置換基を1~5個有するBINAP誘導体として、例えば2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-6, 6'-ジメチル-1, 1'-ビナフチル(略称:

Xy 1-6 Me BINAP) のそれぞれの光学異性体を、特に好ましい例として挙げる事ができる。

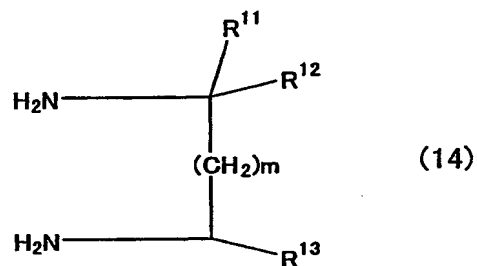
また、フッ素置換基や塩素置換基を持つをもつBINAP誘導体として、2, 2'-ビス[ビス(4-フルオロフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチルのそれぞれの光学異性体、2, 2'-ビス[ビス(4-クロロフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチルのそれぞれの光学異性体等も、例示することができる。

また、BINAP誘導体以外の二座配位の3級ホスフィン化合物等も好適なものとして例示され、例えば2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-6, 6'-ジ置換-1, 1'-ビフェニル誘導体のそれぞれの光学異性体、具体的には、6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-3, 3'-ジメトキシ-2, 2', 4, 4'-テトラメチル-1, 1'-ビフェニルのそれぞれの光学異性体、6, 6'-ビス-[ビス-(4-メトキシフェニル)-ホスファニル]-3, 3'-ジメトキシ-2, 4, 2', 4'-テトラメチルビフェニルのそれぞれの光学異性体、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-6, 6'-ジメチルビフェニルのそれぞれの光学異性体、2, 2'-ビス-(ジフェニルホスファニル)-4, 6, 4', 6'-テトラメチルビフェニルのそれぞれの光学異性体、[4, 4'-ビス(ジメチルアミノ)-6, 6'-ジメチルビフェニル-2, 2'-ジイル]ビス(ジフェニルホスフィン)のそれぞれの光学異性体、5, 7-ジヒドロジベンゾ[c, e]オキセピン-1, 11-ビス(ジフェニルホスフィン)のそれぞれの光学異性体、[(5, 6), (5', 6')] -ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2, 2'-ジイル]ビス(ジフェニルホスフィン)のそれぞれの光学異性体(略称: SEGPHOS)などのビフェニル誘導体を挙げる事ができる。もちろんこの発明に用いることのできる光学活性二座ホスフィン配位子はこれらに何ら限定されるものではない。

これらの光学活性BINAP誘導体の調製は、文献: Dongwei Cai et al., J. Org. Chem., 59, 7180-7181 (1994); Scott A. Laneman et al., Chem. Commun., 2359-2360 (1997) 記載の、ニッケル触媒を使用す

る方法や、Hidemasu Takaya; Susumu Akutagawa; Ryoji Noyori et al., J. Org. Chem., 51, 629-635 (1986) 記載のBINAPO類 (BINAP類の三価のリン原子が、五価に酸化されたもの) をトリクロロシランで還元する方法、さらに特公平07-68260号公報に記載の方法に準じて、実施することができる。また、光学活性ビフェニル誘導体の調製には、上記のBINAP誘導体の合成方法を用いることができ、さらにビフェニルのベンゼン環上にアルコキシ置換基を有する光学活性ビフェニル誘導体は、特開平11-269185号公報に記載の方法に準じて実施することができる。

一方、ジアミン配位子は、一般式 (14)



[式中、mは0から2の整数を表し、

R<sup>11</sup>は、

- (a) 水素、
- (b) 直鎖状低級アルキル基、
- (c) 分枝状低級アルキル基、
- (d) 環状低級アルキル基、
- (e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基、
- (f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する1-ナフチル基、または

(g) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する2-ナフチル基；

但し、(I) R<sup>11</sup>が水素のとき、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、独立して、

- (a) 水素、
- (b) 直鎖状低級アルキル基、
- (c) 分枝状低級アルキル基、
- (d) 環状低級アルキル基、
- (e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基、
- (f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する1-ナフチル基、
- (g) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する2-ナフチル基、
- (h) もしくは $R^{12}$ と $R^{13}$ とが結合して以下の環を形成してもよく、
- (h-1) シクロアルキル環、または
- (h-2) 異種原子を含む複素環；

また、(II)  $R^{11}$ が水素ではないとき、 $R^{12}$ は、

- (a) 直鎖状低級アルキル基、
- (b) 分枝状低級アルキル基、
- (c) 環状低級アルキル基、
- (d) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基、
- (e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する1-ナフチル基、または
- (f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する2-ナフチル基；

を示し、および $R^{13}$ は、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル基、または
- (c) ベンジル基；

をそれぞれ示す。］で表される。

一般式(14)の中で、 $m$ は0から2の整数を示すが、好ましくは $m$ は0が例示される。

$R^{11}$ は、

- (a) 水素、
- (b) 直鎖状低級アルキル基、
- (c) 分枝状低級アルキル基
- (d) 環状低級アルキル基、
- (e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基、
- (f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する1-ナフチル基、または

(g) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する2-ナフチル基；

を示す。このR<sup>11</sup>において、

- (b) 直鎖状低級アルキル基、
- (c) 分枝状低級アルキル基、または
- (d) 環状低級アルキル基；

としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等を例示することができ、好ましくはシクロブチル基、シクロペンチル基、またはシクロヘキシル基を例示することができるが、これに限定されるものではない。

(e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基としては、フェニル基、2,3-ジメチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2,5-ジメチルフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、2,3,4-トリメチルフェニル基、2,3,5-トリメチルフェニル基、2,3,6-トリメチルフェニル基、2,4,5-トリメチルフェニル基、2,4,6-トリメチルフェニル基、3,4,5-トリメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2,3-ジメトキシフェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、2,5-ジメトキシフェニル基、2,6-ジメトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジメト

キシフェニル基、2, 3, 4-トリメトキシフェニル基、2, 3, 5-トリメトキシフェニル基、2, 3, 6-トリメトキシフェニル基、2, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2, 4, 6-トリメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基等を例示することができ、好ましくは3, 4-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、3, 4, 5-トリメチルフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、または3, 4, 5-トリメトキシフェニル基を例示することができ、より好ましくは3, 5-ジメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、または3, 5-ジメトキシフェニル基を例示することができるが、これに限定されるものではない。

(f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する1-ナフチル基としては、4-メトキシ-1-ナフチル基を好ましい例として例示することができるが、これに限定されるものではない。

(g) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する2-ナフチル基としては、1-メトキシ-2-ナフチル基、または4-メトキシ-2-ナフチル基を好ましい例として挙げることができるが、これに限定されるものではない。

$R^{11}$ の中では、

(a) 水素、または

(e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基；

が好ましく、

(e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基が特に好ましい。

但し、(I)  $R^{11}$ が(a)水素のとき、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、独立して、

(I a) 水素、

(I b) 直鎖状低級アルキル基、

(I c) 分枝状低級アルキル基、

(I d) 環状低級アルキル基、

(I e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基、

(I f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する1-ナフチル基、

(I g) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する2-ナフチル基、

(I h) もしくは $R^{12}$ と $R^{13}$ とが結合して以下の環を形成してもよく、

(I h-1) シクロアルキル環、または

(I h-2) 異種原子を含む複素環；

を示し、また、(II)  $R^{11}$ が水素ではないとき、 $R^{12}$ は、

(II a) 直鎖状低級アルキル基、

(II b) 分枝状低級アルキル基、

(II c) 環状低級アルキル基、

(II d) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基、

(II e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する1-ナフチル基、または

(II f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する2-ナフチル基；

を示し、および $R^{13}$ は、

(II g) 水素、

(II h) 低級アルキル基、または

(II i) ベンジル基；

をそれぞれ示す。

(I)  $R^{11}$ が(a)水素のときの、 $R^{12}$ および $R^{13}$ において、それぞれ独立して、

(I b) 直鎖状低級アルキル基、

(I c) 分枝状低級アルキル基、または



(I d) 環状低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等を例示することができ、好ましくはシクロブチル基、シクロペンチル基、またはシクロヘキシル基を例示することができるが、これに限定されるものではない。

(I e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基としては、フェニル基、2,3-ジメチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2,5-ジメチルフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、2,3,4-トリメチルフェニル基、2,3,5-トリメチルフェニル基、2,3,6-トリメチルフェニル基、2,4,5-トリメチルフェニル基、2,4,6-トリメチルフェニル基、3,4,5-トリメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2,3-ジメトキシフェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、2,5-ジメトキシフェニル基、2,6-ジメトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジメトキシフェニル基、2,3,4-トリメトキシフェニル基、2,3,5-トリメトキシフェニル基、2,3,6-トリメトキシフェニル基、2,4,5-トリメトキシフェニル基、2,4,6-トリメトキシフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基等を例示することができ、好ましくはフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、3,4,5-トリメチルフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジメトキシフェニル基、または3,4,5-トリメトキシフェニル基を例示することができ、より好ましくはフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、または3,5-ジメトキシフェニル基を例示することができるが、これに限定されるものではない。

(I f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する1-ナフチル基としては、1-ナフチル基、または4-メトキシ-1-ナフチル基を好

ましい例として例示することができるが、これに限定されるものではない。

(I g) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する2-ナフチル基としては、2-ナフチル基、1-メトキシ-2-ナフチル基、または4-メトキシ-2-ナフチル基を好ましい例として挙げるができるが、これに限定されるものではない。

(I h) もしくは $R^{12}$ と $R^{13}$ とが結合して以下の環を形成してもよく、

(I h-1) シクロアルキル環としては、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、またはシクロオクタン環等を例示することができ、好ましくはシクロヘキサン環を例示することができるが、これに限定されるものではない。

(I h-2) 異種原子を含む複素環としては、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環などを例示することができるが、これに限定されるものではない。

この $R^{12}$ および $R^{13}$ の中では、

(I e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基、

(I f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する1-ナフチル基、

(I g) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する2-ナフチル基、または

(I h) もしくは $R^{12}$ と $R^{13}$ とが結合して形成してもよい、(I h-1) シクロアルキル環；

が好ましく、また、

(I e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基、または

(I h) もしくは $R^{12}$ と $R^{13}$ とが結合して形成してもよい、(I h-1) シクロアルキル環が、特に好ましく例示されるが、これに限定されるものではない。

また、(II)  $R^{11}$ が水素ではないときの、 $R^{12}$ において、

(II a) 直鎖状低級アルキル基、

(II b) 分枝状低級アルキル基、または

(II c) 環状低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等を例示することができ、好ましくはシクロブチル基、シクロペンチル基、またはシクロヘキシル基を例示することができるが、これに限定されるものではない。

(II d) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基としては、フェニル基、2，3-ジメチルフェニル基、2，4-ジメチルフェニル基、2，5-ジメチルフェニル基、2，6-ジメチルフェニル基、3，4-ジメチルフェニル基、3，5-ジメチルフェニル基、2，3，4-トリメチルフェニル基、2，3，5-トリメチルフェニル基、2，3，6-トリメチルフェニル基、2，4，5-トリメチルフェニル基、2，4，6-トリメチルフェニル基、3，4，5-トリメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2，3-ジメトキシフェニル基、2，4-ジメトキシフェニル基、2，5-ジメトキシフェニル基、2，6-ジメトキシフェニル基、3，4-ジメトキシフェニル基、3，5-ジメトキシフェニル基、2，3，4-トリメトキシフェニル基、2，3，5-トリメトキシフェニル基、2，3，6-トリメトキシフェニル基、2，4，5-トリメトキシフェニル基、2，4，6-トリメトキシフェニル基、3，4，5-トリメトキシフェニル基等を例示することができ、好ましくはフェニル基、3，4-ジメチルフェニル基、3，5-ジメチルフェニル基、3，4，5-トリメチルフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3，4-ジメトキシフェニル基、3，5-ジメトキシフェニル基、または3，4，5-トリメトキシフェニル基を例示することができ、より好ましくはフェニル基、3，5-ジメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3，4-ジメトキシフェニル基、または3，5-ジメトキシフェニル基を例示することができるが、これに限定されるものではない。

(II e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を 0～7 個有する 1-ナフチル基としては、1-ナフチル基、または 4-メトキシ-1-ナフチル基を好ましい例として例示することができるが、これに限定されるものではない。

(II f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を 0～7 個有する 2-ナフチル基としては、2-ナフチル基、1-メトキシ-2-ナフチル基、または 4-メトキシ-2-ナフチル基を好ましい例として挙げるができるが、これに限定されるものではない。

およびこのときの  $R^{13}$  において、

(II h) 低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、またはイソブチル基等を例示することができ、メチル基またはイソプロピル基が好ましく、メチル基が特に好ましいが、これに限定されるものではない。

(II)  $R^{11}$  が水素ではないときの、 $R^{12}$  の中では、

(II d) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を 0～5 個有するフェニル基、

(II e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を 0～7 個有する 1-ナフチル基、または

(II f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を 0～7 個有する 2-ナフチル基；  
が好ましく、また、

(II d) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を 0～5 個有するフェニル基が特に好ましく、このときの  $R^{12}$  が  $R^{11}$  と同じであることがさらに一層好ましく例示されるが、これに限定されるものではない。

および、このときの  $R^{13}$  の中では、

(II h) 低級アルキル基、または

(II i) ベンジル基；

が好ましく、また、

(II h) 低級アルキル基が特に好ましく例示されるが、これに限定されるものではない。

一般式 (14) のジアミン配位子の中で、好ましい化合物群を挙げることが

できる。すなわち、 $m$ は0である。且つ、 $R^{11}$ は、3, 5-ジメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、または3, 5-ジメトキシフェニル基を示す。且つ、 $R^{12}$ は、 $R^{11}$ と同じで3, 5-ジメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、または3, 5-ジメトキシフェニル基を示す。 $R^{13}$ は、メチル基、イソプロピル基、またはベンジル基を示す。

以下にジアミン配位子の例を示す。すなわち、メチレンジアミン、エチレンジアミン、1, 2-ジアミノプロパン、1, 3-ジアミノプロパン、1, 4-ジアミノブタン、2, 3-ジアミノブタン、1, 2-シクロペンタンジアミン、1, 2-シクロヘキサレンジアミン、1, 1-ジフェニルエチレンジアミン、1, 1-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1, 1-ジ(3, 5-ジメトキシフェニル)エチレンジアミン、1, 1-ジナフチルエチレンジアミン等が例示される。また、光学活性ジアミン化合物も用いることもできる。例えば光学活性1, 2-ジフェニルエチレンジアミン(略称: DPEN)、1, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1, 2-シクロヘキサレンジアミン、1, 2-シクロヘプタンジアミン、2, 3-ジメチルブタンジアミン、1-メチル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-ベンジル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-メチル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン(略称: DAMEN)、1-イソブチル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン(略称: DAIBEN)、1-イソプロピル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン(略称: DAIPEN)、1-ベンジル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-メチル-2, 2-ジ(3, 5-ジメトキシフェニル)エチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジ(3, 5-ジメトキシフェニル)エチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジ(3, 5-ジメトキシフェニル)エチレンジアミン、1-ベンジル-2, 2-ジ(3, 5-ジメトキシフェニル)エチレンジアミン、1-メチル-2, 2-ジナフチルエチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジナフチル

ルエチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジナフチルエチレンジアミン、1-ベンジル-2, 2-ジナフチルエチレンジアミン等を例示することができる。

さらに用いることのできる光学活性ジアミン化合物は、例示した光学活性エチレンジアミン誘導体に限るものでなく、光学活性なプロパンジアミン、ブタンジアミン、シクロヘキサンジアミン誘導体等を用いることができる。

また、これらジアミン配位子は、文献：Burrows, C. J. et al., Tetrahedron Letters, 34 (12), 1905-1908 (1993) 記載の $\alpha$ -アミノ酸から調製する方法や、総説：T. Le Gall, C. Mioskowski, and D. Lucet, Angew. Chem. Int. Ed., 37, 2580-2627 (1998) 記載の種々の方法を用いて、各種調製することができる。

光学活性ジアミン配位子の好ましい例を示す。すなわち、1-メチル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-ベンジル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-メチル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン(略称：DAMEN)、1-イソブチル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン(略称：DAIBEN)、1-イソプロピル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン(略称：DAIPEN)、1-ベンジル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-メチル-2, 2-ジ(3, 5-ジメトキシフェニル)エチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジ(3, 5-ジメトキシフェニル)エチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジ(3, 5-ジメトキシフェニル)エチレンジアミン、1-ベンジル-2, 2-ジ(3, 5-ジメトキシフェニル)エチレンジアミン。

さらに光学活性ジアミン配位子の、より好ましい例を示す。すなわち、1-メチル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン(略称：DAMEN)、1-イソプロピル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン(略称：DAIPEN)、1-ベンジル-2, 2-ジ(p-メトキシ

フェニル) エチレンジアミン、1-メチル-2, 2-ジ(3, 5-ジメトキシフェニル) エチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジ(3, 5-ジメトキシフェニル) エチレンジアミン、1-ベンジル-2, 2-ジ(3, 5-ジメトキシフェニル) エチレンジアミン。

本発明に用いるルテニウム-二座ホスフィン-ジアミン錯体の合成は、特開平11-189600号公報に記載の公知の方法により実施することができるが、詳しくは、二座ホスフィン配位子、およびジアミン配位子を順に、もしくは逆の順で、または、同時に、原料であるルテニウム化合物と反応することにより合成することができる。錯体合成のための出発物質であるルテニウム化合物には、0価、1価、2価、3価及び、さらに高原子価のルテニウム化合物を用いることができる。0価及び1価のルテニウム化合物を用いた場合には、最終段階までにルテニウム原子の酸化が必要である。2価の化合物を用いた場合には、ルテニウム化合物とホスフィン配位子、及びアミン配位子を順次もしくは逆の順で、または同時に反応することにより合成できる。3価及び4価以上のルテニウム化合物を出発原料に用いた場合には、最終段階までにルテニウム原子の還元が必要である。

出発原料となるルテニウム化合物としては、塩化ルテニウム(III)水和物、臭化ルテニウム(III)水和物、ヨウ化ルテニウム(III)水和物等の無機ルテニウム化合物、[2塩化ルテニウム(ノルボルナジエン)]多核体、[2塩化ルテニウム(シクロオクタジエン)]多核体、ビス[(メチルアリル)ルテニウム(シクロオクタジエン)]等のジエンが配位したルテニウム化合物、[2塩化ルテニウム(ベンゼン)]二核体、[2塩化ルテニウム(p-シメン)]二核体、[2塩化ルテニウム(トリメチルベンゼン)]二核体、[2塩化ルテニウム(ヘキサメチルベンゼン)]二核体等の芳香族化合物が配位したルテニウム錯体、また、シクロロトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム等のホスフィンが配位した錯体等が用いられる。さらには、上記の中性ルテニウム錯体以外にも、[クロロルテニウム(binap)(ベンゼン)]クロライド、[クロロルテニウム(binap)(p-シメン)]クロライド等のカチオン性ルテニウム錯体(J. Org. Chem., 59, 3064 (1994)に

記載)、また、アニオン性錯体も用いることができる。この他、二座ホスフィン配位子、ジアミン配位子と置換可能な配位子を有するルテニウム化合物であれば、特に、上記に限定されるものではない。例えば、COMPREHENSIVE ORGANOMETALLIC CHEMISTRY II, Vol. 7, 294-296頁(PERGAMON)に示された、種々のルテニウム化合物を出発原料として用いることができる。

好ましくは、最初から2価のルテニウム化合物を用い、これと二座ホスフィン化合物、ジアミン化合物を順次、もしくは逆の順で、又は、同時に反応する方法を例示することができる。一例として、[2塩化ルテニウム(ノルボルナジエン)]多核体、[2塩化ルテニウム(シクロオクタジエン)]多核体、ビス[(メチルアリル)ルテニウム(シクロオクタジエン)]等のジエンが配位したルテニウム化合物、または、[2塩化ルテニウム(ベンゼン)]二核体、[2塩化ルテニウム(p-シメン)]二核体、[2塩化ルテニウム(トリメチルベンゼン)]二核体、[2塩化ルテニウム(ヘキサメチルベンゼン)]二核体等の芳香族化合物が配位したルテニウム錯体、また、ジクロロトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム等のホスフィンが配位した錯体を、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ペンタン、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、塩化メチレンなどのハロゲン含有炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコールなどのアルコール系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルスルフォキシド(DMSO)などヘテロ原子を含む有機溶媒中、反応温度-100℃から200℃の間で、二座ホスフィン化合物と反応し、二座ホスフィン-ルテニウムハライド錯体を得ることができる。さらに好ましくは、Masato Kitamura; Makoto Tokunaga; Takeshi Ohkuma; and Ryoji Noyori, Organic Synthesis, 71, 1-13 (1993)に記載されている方法、すなわち、DMFもしくはDMA溶媒中(二座ホスフィン化合物1ミリモルに対し、10



～20ml使用)、市販の $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ と、このRu金属に対して1.0～1.05倍モルの二座ホスフィン化合物を、100℃で10～15分間加熱し、溶媒を減圧留去することにより得ることができる。

得られた二座ホスフィンールテニウムハライド錯体とジアミン化合物の反応は、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ペンタン、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、塩化メチレンなどのハロゲン含有炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコールなどのアルコール系溶媒、アセトニトリル、DMF、DMA、NMP、DMSOなどヘテロ原子を含む有機溶媒中、反応温度-100℃から200℃の間で反応し、ジアミン-二座ホスフィンールテニウムハライド錯体を得ることができ、好ましくはジクロロメタン等のハロゲン含有炭化水素系溶媒中、10～30℃で、0.5～1.5時間反応させることにより、ジアミン-二座ホスフィンールテニウムハライド錯体を得ることができる。また、同様の条件で、[クロロルテニウム(binap)(ベンゼン)]クロライド等のカチオン性ルテニウム錯体を、ジアミン化合物と反応させてジアミン-二座ホスフィンールテニウムハライド錯体を得ることができる。

また、本発明では、前記のようにして得られたジアミン-二座ホスフィンールテニウムハライド錯体を触媒前駆体として用い、あらかじめ、塩基の存在下に水素化、または水素移動型還元反応条件にてヒドリド体とすることにより活性化し、窒素あるいは酸素官能基を有するケトン化合物を反応させるという手順を、本発明の最も好ましい特徴的な態様の一つとしている。具体的には、ジアミン-二座ホスフィンールテニウムハライド錯体を、トルエンまたはキシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ペンタンまたはヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、塩化メチレンなどのハロゲン含有炭化水素系溶媒、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノールまたはベンジルアルコールなどのアルコール系溶媒、アセトニトリル、DMF、DMA、NMPまたはDMSOなどヘテロ原子を含む有機溶媒中、好ましくは2-プロパノール中、反応温度-100℃か

ら200℃の間で、水素、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物、臭化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、臭化プロピルマグネシウム、メチルリチウム、エチルリチウム、プロピルリチウム等の有機金属化合物または、 $\text{KOH}$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{KOCH}_3$ 、 $\text{KOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{KC}_{10}\text{H}_8$ 、 $\text{tert-BuOK}$ 、 $\text{NaOH}$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaOCH}_3$ 、 $\text{NaOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{LiOH}$ 、 $\text{LiOCH}_3$ 、 $\text{LiOCH}(\text{CH}_3)_2$ 等のアルカリ、アルカリ土類金属の塩等と反応することで、ジアミン-二座ホスフィン-ルテニウムヒドリド錯体を得ることができる。

また、最も好ましくは、2-プロパノールなどの脱気したアルコール系溶媒中、反応温度55～65℃の間で、ジアミン-二座ホスフィン-ルテニウムハライド錯体を、ハライド錯体に対して2～10倍モルの $\text{tert}$ -ブトキシカリウム等の塩基で、0.5時間以上反応させ触媒を活性化する。ついで、2-プロパノールなどの脱気したアルコール系溶媒等の、窒素あるいは酸素官能基を有するケトン化合物溶液を加えるか、触媒活性種の溶液をケトン化合物の溶液に加えるかし、その後にリアクターに水素を必要圧まで圧注し、激しく攪拌することにより、ジアミン-二座ホスフィン-ルテニウムヒドリド錯体を得ると同時に、直ちにケトン化合物の不斉水素化が進行する方法を挙げることができる。

また、最初に、二座ホスフィン-ルテニウムハライド錯体を、二座ホスフィン-ルテニウムヒドリド錯体に変換した後、ジアミン化合物と反応してジアミン-二座ホスフィン-ルテニウムヒドリド錯体を得ることもできる。すなわち、例えば $\text{RuCl}_2(\text{tolbinap})(\text{dmf})_n$ を、 $\text{RuH}_2(\text{tolbinap})(\text{dmf})_n$ に変換後（ $\text{dmf}$ はジメチルホルムアミドを示す）、 $\text{DPEN}$ と反応し、 $\text{RuH}_2(\text{tolbinap})(\text{dpn})$ を得ることができる。また、二座ホスフィン-ルテニウムハライド錯体を、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ペンタン、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、塩化メチレンなどのハロゲン含有炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコールなどのアルコール系溶媒、アセト

ニトリル、DMF、DMA、NMP、DMSOなどヘテロ原子を含む有機溶媒中、反応温度 $-100^{\circ}\text{C}$ から $200^{\circ}\text{C}$ の間で、水素、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物、臭化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、臭化プロピルマグネシウム、メチルリチウム、エチルリチウム、プロピルリチウム等の有機金属化合物または、 $\text{KOH}$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{KOCH}_3$ 、 $\text{KOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{KC}_{10}\text{H}_8$ 、 $\text{tert-BuOK}$ 、 $\text{NaOH}$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaOCH}_3$ 、 $\text{NaOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{LiOH}$ 、 $\text{LiOCH}_3$ 、 $\text{LiOCH}(\text{CH}_3)_2$ 等のアルカリ、アルカリ土類金属の塩等と反応することで、二座ホスフィンールテニウムヒドリド錯体を得ることができる。

得られた二座ホスフィンールテニウムヒドリド錯体とジアミン化合物の反応は、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ペンタン、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、塩化メチレンなどのハロゲン含有炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコールなどのアルコール系溶媒、アセトニトリル、DMF、DMA、NMP、DMSOなどヘテロ原子を含む有機溶媒中、反応温度 $-100^{\circ}\text{C}$ から $200^{\circ}\text{C}$ の間で行われ、ジアミン-二座ホスフィンールテニウムヒドリド錯体に変換することができる。

以上のようにして合成されるルテニウム-二座ホスフィン-ジアミン錯体として、 $\text{trans-RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}][(\text{S})\text{-damen}]$ 、 $\text{trans-RuCl}_2[(\text{R})\text{-xylbinap}][(\text{R})\text{-damen}]$ 、 $\text{trans-RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}][(\text{R})\text{-damen}]$ 、 $\text{trans-RuCl}_2[(\text{R})\text{-xylbinap}][(\text{S})\text{-damen}]$ 、 $\text{trans-RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}][(\text{S})\text{-daipen}]$ 、 $\text{trans-RuCl}_2[(\text{R})\text{-xylbinap}][(\text{R})\text{-daipen}]$ 、 $\text{trans-RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}][(\text{R})\text{-daipen}]$ 、 $\text{trans-RuCl}_2[(\text{R})\text{-xylbinap}][(\text{S})\text{-daipen}]$ 、 $\text{trans-RuCl}_2[(\text{S})\text{-tolbinap}][(\text{S})\text{-daipen}]$ 、 $\text{trans-RuCl}_2[(\text{R})\text{-tolbinap}][(\text{R})\text{-daipen}]$ 、 $\text{trans-RuCl}_2[(\text{R})$

-tolbinap] [(S)-daipen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-tolbinap] [(R)-daipen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-xybinap] [(S, S)-dpn]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-xybinap] [(R, R)-dpn]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-xybinap] [(R, R)-dpn]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-xybinap] [(S, S)-dpn]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-dmanybinap] [(S)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-dmanybinap] [(R)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-dmanybinap] [(R)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-dmanybinap] [(S)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-6mebinap] [(S)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-6mebinap] [(R)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-6mebinap] [(R)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-6mebinap] [(S)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-xyl-6mebinap] [(S)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-xyl-6mebinap] [(R)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-xyl-6mebinap] [(R)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-xyl-6mebinap] [(S)-damen] 等を挙げることができる。

また、好ましいルテニウム-二座ホスフィン-ジアミン錯体として、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-xybinap] [(S)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-xybinap] [(R)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-xybinap] [(R)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-xybinap] [(S)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-xybinap] [(S)-daipen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-xybinap] [(R)-daipen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-xybinap] [(R)-daipen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-xybinap] [(S)-

-daipen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-dmanylbina  
p] [(S)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-dmanyl  
binap] [(R)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-dm  
anylbina p] [(R)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub>  
[(R)-dmanylbina p] [(S)-damen]、trans-  
RuCl<sub>2</sub> [(S)-xyl-6mebinap] [(S)-damen]、t  
rans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-xyl-6mebinap] [(R)-dam  
en]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(S)-xyl-6mebinap]  
[(R)-damen]、trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-xyl-6meb  
inap] [(S)-damen]等を挙げる事ができる。

また、より高い不斉収率達成のためには、光学活性二座ホスフィン配位子と、  
光学活性ジアミン配位子の絶対配置の符号が同じであるもの〔たとえば、(R,  
R)あるいは[R, (R, R)]など〕が好ましいが、ジアミン配位子は必ず  
しも不斉中心を有しなくてもよい。

一般式(1)のケトン化合物の中で、WO97/25311号公報およびW  
O99/01431号公報に糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に極  
めて有用である旨が記載されている医薬品の、重要な合成中間体として以下を  
挙げる事ができる、nが0であり、且つAがCH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>であるアミノケ  
トン群：「R<sup>1</sup>が、3-アミノフェニル基、3-ニトロフェニル基、3-〔(ベン  
ジル)(メチルスルホニル)アミノ〕フェニル基、4-クロロ-3-アミノ  
フェニル基、4-クロロ-3-〔(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ〕  
フェニル基、4-クロロ-3-ニトロフェニル基、4-ブロモ-3-アミノフ  
ェニル基、4-ブロモ-3-〔(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ〕フ  
ェニル基、4-ブロモ-3-ニトロフェニル基、4-ベンジルオキシ-3-ニ  
トロフェニル基、4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル基、4-ベンジル  
オキシ-3-〔(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ〕フェニル基、4-  
ベンジルオキシ-3-〔(ベンジル)(ベンジルスルホニル)アミノ〕フェニ  
ル基または4-ベンジルオキシ-3-〔(ヒドロキシ)メチル〕フェニル基を  
示し、好ましくは4-クロロ-3-〔(ベンジル)(メチルスルホニル)アミ

ノ] フェニル基、4-ブロモ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ] フェニル基、3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ] フェニル基または4-ベンジルオキシ-3-[(ベンジル)(メチルスルホニル)アミノ] フェニル基等の、置換基を有するフェニル基を示す。且つ、 $R^2$ が穏やかな条件下で脱保護可能なアミノ基の保護基を示し、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル基またはナフトイル基等のアシル基、または *tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のカルバメート型保護基、またはベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基等のアラルキル基を示し、好ましくはベンゾイル基、またはベンジル基を示す。且つ、 $R^3$ が末端で三縮環性基と酸素原子を介して結合したエチル基を示し、具体的には、2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチル基、2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチル基、2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル基、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ)エチル基、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ)エチル基、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ)エチル基を示し、好ましくは2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル基」については、以下のルテニウム-二座ホスフィン-ジアミン錯体を水素化触媒として用いるのが好ましい。すなわち、 $trans-RuCl_2[(S)-xylobinap][(S)-damen]$ 、 $trans-RuCl_2[(R)-xylobinap][(R)-damen]$ 、 $trans-RuCl_2[(S)-xylobinap][(R)-damen]$ 、 $trans-RuCl_2[(R)-xylobinap][(S)-damen]$ 、 $trans-RuCl_2[(S)-xylobinap][(S)-daipen]$ 、 $trans-RuCl_2[(R)-xylobinap][(R)-daipen]$ 、 $trans-RuCl_2[(S)-xylobinap][(R)-daipen]$ 、 $trans-RuCl_2[(R)-xylobinap][(S)-daipen]$ 、

[ (R) - x y l b i n a p ] [ (S) - d a i p e n ] 、 t r a n s - R u C l <sub>2</sub> [ (S) - d m a n y l b i n a p ] [ (S) - d a m e n ] 、 t r a n s - R u C l <sub>2</sub> [ (R) - d m a n y l b i n a p ] [ (R) - d a m e n ] 、 t r a n s - R u C l <sub>2</sub> [ (S) - d m a n y l b i n a p ] [ (R) - d a m e n ] 、 t r a n s - R u C l <sub>2</sub> [ (R) - d m a n y l b i n a p ] [ (S) - d a m e n ] 、 t r a n s - R u C l <sub>2</sub> [ (S) - x y l - 6 m e b i n a p ] [ (S) - d a m e n ] 、 t r a n s - R u C l <sub>2</sub> [ (R) - x y l - 6 m e b i n a p ] [ (R) - d a m e n ] 、 t r a n s - R u C l <sub>2</sub> [ (S) - x y l - 6 m e b i n a p ] [ (R) - d a m e n ] 、 t r a n s - R u C l <sub>2</sub> [ (R) - x y l - 6 m e b i n a p ] [ (S) - d a m e n ] 等を挙げる  
ことができる。

また、以下に、上記のルテニウム-二座ホスフィン-ジアミン錯体を水素化触媒として用いるのが好ましいアミノケトン化合物として、特に好ましい例を示す。すなわち、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジルオキシ-3- [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2- [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- [4-ベンジ

ルオキシ-3-[ (ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル]-2-[ [2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル]-2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル]-2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル]-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル]-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル]-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-クロロ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル]-2-[ [2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-クロロ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル]-2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-クロロ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル]-2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-クロロ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル]-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-クロロ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル]-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-クロロ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル]-2-[ [2-(1,



2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-ブromo-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-ブromo-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-ブromo-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-ブromo-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-ブromo-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[4-ブromo-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-[3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] -2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒ

ドロー9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-

ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1

— (4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (4-ブロモ-3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (4-ブロモ-3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (4-ブロモ-3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (4-ブロモ-3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (4-ブロモ-3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (4-ブロモ-3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (ジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1- (3-ニトロフェニル) — 2 — [ [2- (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン、1-

(3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノン、1-(3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(1,2,3,4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノン、1-(3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(1,2,3,4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノンまたは1-(3-ニトロフェニル)-2-[ [2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノン等の、 $R^2$ がベンジル基である化合物群、さらにこれらの塩酸塩、酢酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩など許容される酸の塩をも挙げることができる。

またさらに、 $R^2$ がベンゾイル基である化合物群、具体的には、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ]フェニル]-2-[ [2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ]フェニル]-2-[ [2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ]フェニル]-2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ]フェニル]-2-[ [2-(1,2,3,4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ]フェニル]-2-[ [2-(1,2,3,4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ]フェニル]-2-[ [2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-[4-ベンジルオキシ-3-[ (ベンジル) (ベンジルスルホニル) アミノ]フェニル]-2-[ [2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミ

ノ] エタノン、 1 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - [ ( ベンジル ) ( ベンジルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( ジベンゾフラン - 3 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - [ ( ベンジル ) ( ベンジルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - [ ( ベンジル ) ( ベンジルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 6 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - [ ( ベンジル ) ( ベンジルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾフラン - 6 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - [ ( ベンジル ) ( ベンジルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 7 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ ( ベンジル ) ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( ジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ ( ベンジル ) ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( ジベンゾフラン - 3 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ ( ベンジル ) ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ ( ベンジル ) ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 6 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ ( ベンジル ) ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベンゾフラン - 6 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - クロロ - 3 - [ ( ベンジル ) ( メチルスルホニル ) アミノ ] フェニル ] - 2 - [ [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 7 - イルオキシ ) エチル ] ベンゾイルアミノ ] エタノン、 1 - [ 4 - ブロモ - 3 -

[ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、  
1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、  
1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、  
1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、  
1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、  
1 - [ 4 - ブロモ - 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、  
1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、  
1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、  
1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、  
1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、  
1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、  
1 - [ 3 - [ (ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [ [ 2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、  
1 - (4-ベンジル

オキシ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(1,2,3,4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(1,2,3,4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(1,2,3,4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(1,2,3,4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-クロロ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(9H-カルバゾール-2-イル



オキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ブロモ-3-アミノフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[[2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(3-アミノフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[[2-(ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[[2-(ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1-(4-ベンジルオキシ-3-ニト

ロフェニル) - 2 - [ [2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (4-クロロ-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (4-クロロ-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (4-クロロ-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (4-クロロ-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (4-クロロ-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (4-クロロ-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (4-ブromo-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (4-ブromo-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (4-ブromo-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (4-ブromo-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾチオフエン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (4-ブromo-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (4-ブromo-3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (ジベンゾチオフエン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 - (3-ニトロフェニル) - 2 - [ [2 - (ジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] ベンゾイルアミノ] エタノン、1 -

(3-ニトロフェニル)-2-[[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(3-ニトロフェニル)-2-[[2-(1,2,3,4-テトラヒドロジベンゾチオフェン-6-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン、1-(3-ニトロフェニル)-2-[[2-(1,2,3,4-テトラヒドロジベンゾフラン-6-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノンまたは1-(3-ニトロフェニル)-2-[[2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-7-イルオキシ)エチル]ベンゾイルアミノ]エタノン等を例示することができる。

一般式(2)のルテニウム-二座ホスフィン-ジアミン錯体を、不斉水素化触媒として、もしくは不斉水素化触媒前駆体として用いる場合、その使用量は、反応容器や経済性によって異なるが、反応基質であるケトン化合物に対して、1/1,000~1/3,000,000倍モル用いることができる。さらに好ましい実用的な範囲としては、1/10,000~1/3,000,000倍モルの範囲を例示することができる。ルテニウム錯体は、X、Yが水素の場合は、塩基を添加することなしに、ケトン化合物と混合した後、水素圧をかけて攪拌することにより、ケトン化合物の水素化を行うことができる。触媒に対してケトン化合物を大過剰に用いた場合には、塩基を添加した方が望ましい場合もある。一方、X、Yが、水素以外の基である場合には、ルテニウム錯体を2-プロパノール中、tert-ブトキシカリウムなどの塩基の存在下に、予め60℃30分間攪拌してヒドリド体へと活性化し、ケトン化合物と混合後に水素圧をかけることにより、ケトン化合物の水素化を行うことがより有効である。添加する塩基の量は、基質のケトン化合物が、中性または塩基性化合物の場合、ジアミン-二座ホスフィン-ルテニウム錯体に対し、0.5~100当量、好ましくは2~40当量である。また、基質のケトン化合物が、酸性物質すなわち鉱酸や有機酸との塩を形成している場合、もしくは分子内に非常に弱い酸性の官能基を有している場合、その塩や酸性基を中和するに相当する量に加え、更にジアミン-二座ホスフィン-ルテニウム錯体に対し、0.5~100当量、好ましくは2~40当量の塩基を添加するのが好ましい。特に、 $\alpha$ -アミノケトン化合物が基質として選ばれる場合、基質自身の安定性を考慮して

塩酸塩として製されることが好ましく、この $\alpha$ -アミノケトン誘導体・1塩酸塩に対して、1.01～1.2倍モルの塩基を用いることが、最も好ましい例として挙げられる。

塩基の種類としては、 $\text{KOH}$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{KOCH}_3$ 、 $\text{KOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{KC}_{10}\text{H}_8$ 、 $\text{NaOH}$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaOCH}_3$ 、 $\text{NaOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NaOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{LiOH}$ 、 $\text{LiOCH}_3$ 、 $\text{LiOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{LiO}(\text{CH}_3)_3$ 等のアルカリ、アルカリ土類金属の塩等を例示することができ、好ましくは $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{KOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NaOC}(\text{CH}_3)_3$ が例示される。また、ジアミン-二座ホスフィンルテニウムヒドリド体を発生させるものであれば、塩基に限定されることはなく、例えば、水素、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物、臭化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、臭化プロピルマグネシウム、メチルリチウム、エチルリチウム、プロピルリチウム等の有機金属化合物も用いることができる。

溶媒としては、反応原料、触媒系を可溶化するものであれば適宜なものを用いることができるが、必ずしも原料が完全に溶解する必要はない。例としてトルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ペンタン、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、塩化メチレンなどのハロゲン含有炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒、アセトニトリル、DMF、DMA、NMP、DMSOなどヘテロ原子を含む有機溶媒を用いることができる。また、反応生成物がアルコール化合物であることから、アルコール系溶媒がより好適であり、2-プロパノール、ならびにtert-ブタノールを最も好ましい例として挙げるができる。また、反応基質が溶媒に溶解しにくい場合には、上記各種溶媒から適宜選択して混合溶媒として用いることができる。好ましくは、2-プロパノール：DMF（4：1～1：4）、2-プロパノール：DMA（4：1～1：4）、tert-ブタノール：DMF（4：1～1：4）、もしくはtert-ブタノール：DMA（4：1～1：4）等の混合溶媒系を例示することができる。溶媒

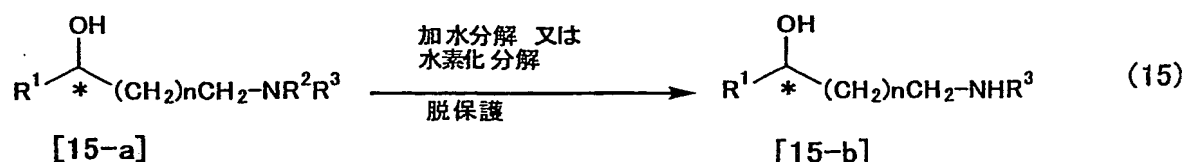
の量は、反応基質の溶解度および経済性により判断されるが、例えば2-プロパノールの場合、基質濃度は、基質によっては1%以下の低濃度から無溶媒に近い状態で反応を行うことができ、好ましくは0.1~1.0モル/Lの範囲であり、基質が $\alpha$ -アミノケトン化合物の場合は0.1モル/Lの濃度がさらに好ましい。

そして、本発明における水素の圧力は、本触媒系が極めて高活性であることから1気圧でも十分であるが、1~200気圧の範囲、好ましくは1~100気圧の範囲で実施することができる。また、リアクターの耐圧度設計の面からは、より低圧の3~10気圧の範囲で実施するのがさらに好ましい例として挙げられる。しかしプロセス全体の経済性を考慮すると、3~50気圧でも好ましい範囲であり、また小スケールでの実施ならば10気圧未満でも十分可能である。反応温度は経済性を考慮して15℃から100℃で行うことが好ましいが、触媒や基質の安定性を考慮して15~80℃で実施するのが好ましく、特に25~40℃の室温付近で反応を実施することが好ましい。ただ、本発明においては、-30~0℃の低温でも反応が進行することをも特徴としており、また、反応温度によって収率や選択性が変動しにくいことも特徴の一つとしていいる。反応時間は触媒使用量、反応基質濃度、温度、圧力等の反応条件によって異なるが、数分から数日で完結し、たとえば1/2, 000倍モルの触媒を用いる場合では、総じて数分から1時間で反応が完結することも、本発明の特徴としている。実施例で具体的に例示する。さらに、本発明におけるケトン化合物の水素化反応は、反応形式がバッチ式においても連続式においても実施することができる。

なお、本発明により、高い光学純度で得られる窒素あるいは酸素官能基を有する光学活性第二級アルコール類は、通常用いられるアシル基、ベンジル基、ケタール基などの保護基の脱保護反応や、官能基の変換反応に付すことにより、医薬品や農薬の中間体としてまたは医薬品や農薬の本体として重要な、アミノ基を有する光学活性第二級アルコール類へと変換することができ、以下に示す通常の公知の反応を組み合わせ、実施することができる。

すなわち、一般式(3)の中で、Aが $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ のとき、一般式(1

5)



〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $n$ 、 $\text{R}^2$ ならびに $\text{R}^3$ は、前記と同じ意味を示す。ただし、 $\text{R}^2$ と $\text{R}^3$ とは結合していない場合である。 $*$ は不斉炭素を表す。〕で表される、窒素官能基を有する光学活性第二級アルコール類〔15-a〕を、保護基 $\text{R}^2$ の脱保護反応に付すことにより、アミノ基を有する光学活性第二級アルコール類〔15-b〕を製造することができ、保護基 $\text{R}^2$ としては、アシル基、もしくはアルキルオキシカルボニル基、ならびに置換基を有してもよいベンジル基等が例示され、たとえば成書：Greene, T. W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis* (Wiley-Interscience Publication)に記載の通常の脱保護方法を用いることができる。特に〔15-a〕の中で、WO 97/25311およびWO 99/01431に記載の糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に極めて有用な $\alpha$ -アミノアルコール類を合成するための、重要な中間体として前述した $\alpha$ -アミノケトン化合物においては、保護基 $\text{R}^2$ として、ベンジル基ならびにベンゾイル基が示されている。このベンゾイル基の除去は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を作用させ、加水分解することにより行うことができる。

塩基の添加量としては、ベンゾイルアミドに対して、通常0.1～10倍モル程度が例示される。この反応は、通常メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、あるいはそれらと水との混合溶媒中で行うことが好ましく、その使用量としては、ベンゾイルアミド1gあたり、通常1～5ml程度が例示される。この反応は、通常、20～100℃、特に、50～100℃程度で実施することが好ましく、例えば、1～24時間反応させることが好ましい。ベンジル基の場合にはパラジウム-炭素または水酸化パラジウ

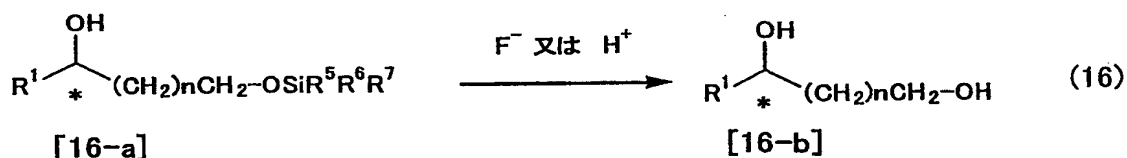
ムー炭素等の触媒を用い、水素化分解することにより除去することができる。触媒の使用量は、保護アミンに対して、通常5～20重量%程度が例示される。この反応は、通常メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の溶媒中で行われることが好ましい。溶媒の使用量としては、保護アミン1gあたり、1～50ml程度が例示される。この反応は、通常、-10～50℃、特に、室温で実施することが好ましく、例えば、3～10時間反応させることが好ましい。但し、R<sup>1</sup>がハロゲンを含む場合には、文献（コリーダ（M. K o r e e d a）ら、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー（J. O. C）49巻、2081頁、1984年およびグーベルト（S. G u b e r t）ら、シンセシス（S y n t h e s i s）4巻、318頁、1991年）に記載されている方法に従い脱保護する。

また、t-ブトキシカルボニル（B o c）基の場合には、対応する保護アミンを公知の鉱酸あるいはルイス酸と反応させることによって除去することができる。公知の鉱酸、ルイス酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウム、プロモトリメチルシラン、ヨードトリメチルシラン等が挙げられ、塩酸が好ましい例として例示される。この鉱酸あるいはルイス酸の添加量は、保護アミンに対して、通常1倍モルから溶媒量程度が例示される。この反応は、溶媒中に行っても良いが、上記の酸を溶媒として行うことも好ましい。溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール等の低級アルコール、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン等が挙げられ、メタノールあるいはエタノールが好ましい例として例示される。この反応は、通常、-30～100℃、特に、0～30℃程度で実施することが好ましく、例えば、1～10時間反応させることが好ましい。また、ベンジルオキシカルボニル基（C b z 基）の場合は、ベンジル基の場合と同じ方法で除去することができる。

アミノ基の保護基の除去は、段階的に行なっても、一括して行なってもよいが、例えば、R<sup>2</sup>がベンジルオキシカルボニル基またはベンジル基であり、R<sup>1</sup>にベンジル基を含む組み合わせにおいては、同一条件により脱保護が可能であって、一括して脱保護することが好ましい。また、R<sup>2</sup>がt-ブトキシカルボニ

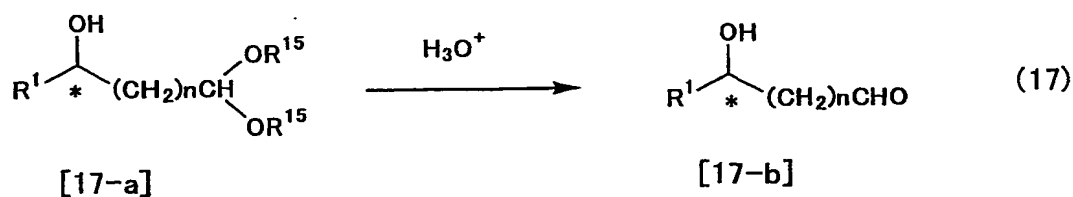
ル基またはベンゾイル基であり、 $R^1$ にベンジル基を含む組み合わせにおいては、例えば、 $R^2$ の $\alpha$ -ブトキシカルボニル基またはベンゾイル基を脱保護した後、 $R^1$ 中のベンジル基を脱保護する段階的な脱保護の例が挙げられる。但し、その順序はこれらに限定されるものでなく、化合物の物性等により適宜選択して行なうことが好ましい。各々の保護基を脱保護する際の条件は前述の通りである。またこれらは、WO 97/25311号公報に記載の方法を参考にすることができる。

また、一般式(3)の中で、Aが $\text{CH}_2\text{OSiR}^5\text{R}^6\text{R}^7$ のとき、一般式(16)



[式中、 $R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ ならびに $n$ は、前記と同じ意味を示し、\*は不斉炭素を表す。]で表される、酸素官能基を有する光学活性第二級アルコール類[16-a]を、シリル基の脱保護反応に付すことにより、光学活性ジオール類[16-b]を製造することができる。シリル基の脱保護反応としては、たとえば成書：Greene, T. W. et al., Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley-Interscience Publication)に記載の通常の方法を用いて実施することができる。具体的には、テトラブチルアンモニウムフロリドなどのフッ素アニオン試薬を用いて、シリル基だけを選択的に脱保護する方法が挙げられる。

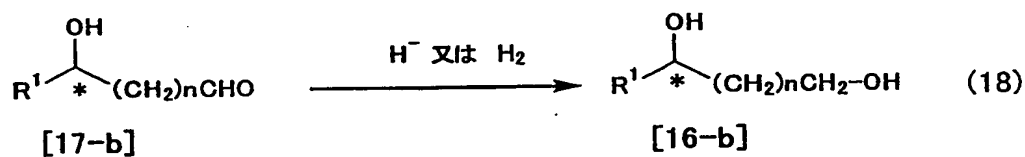
また、一般式(3)の中で、Aが $\text{CH}(\text{OR}^{15})_2$ のとき、一般式(17)





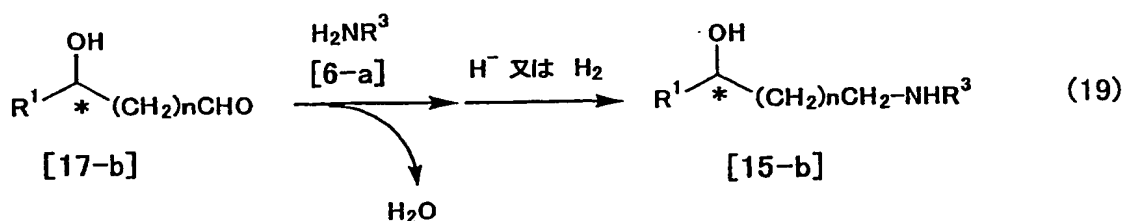
[式中、 $R^1$ 、 $n$ ならびに $R^{15}$ は、前記と同じ意味を示し、\*は不斉炭素を表す。]で表される、ケタール基を有する光学活性第二級アルコール類[17-a]を、ケタール基の脱保護反応に付し、アルデヒド基を有する光学活性第二級アルコール類[17-b]を製造することができる。このケタール基の脱保護反応としては、たとえば成書：Greene, T. W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis* (Wiley-Interscience Publication)に記載の通常の方法を用いて実施することができる。

また、アルデヒド体[17-b]は、一般式(18)



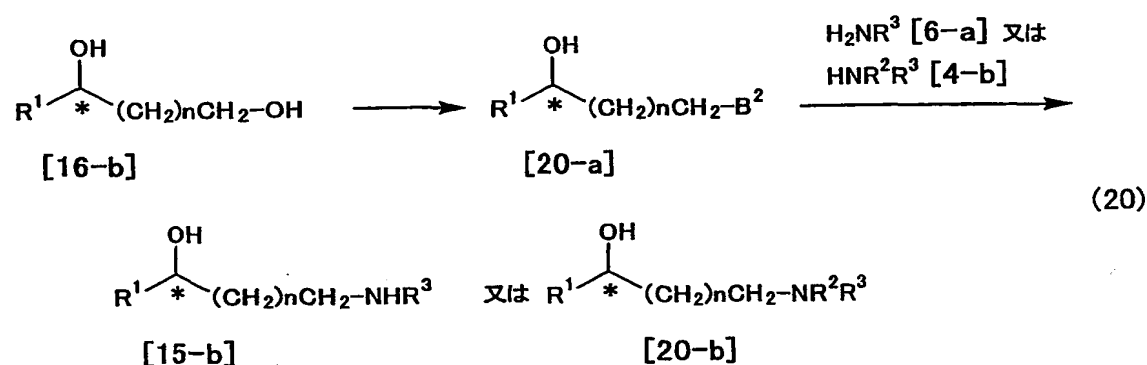
[式中、 $R^1$ ならびに $n$ は、前記と同じ意味を示す、\*は不斉炭素を表す。]で表されるように、通常用いられるアルデヒド基の還元反応に付し、光学活性ジオール類[16-b]に変換することができる。通常用いられるアルデヒド基の還元反応としては、光学活性な第二級水酸基の立体化学に影響を与えないものであれば、特に限定されないが、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等のハライド還元剤を用いる方法、もしくはPd/炭素を触媒とする接触水素化還元方法、もしくは本発明の触媒を用いる方法などが挙げられる。

またさらに、このアルデヒド体[17-b]は、一般式(19)



[式中、 $R^1$ ならびに  $n$  は、前記と同じ意味を示し、 $*$  は不斉炭素を表す。] で表されるように、メタノール、エタノール、トルエンなどの溶媒中、加熱脱水することにより、また、各種の脱水剤を作用させることにより、 $H_2NR^3$  で表される第一級アミン化合物 [6-a] [式中、 $R^3$  は前記と同じ意味を示す。] とイミンを調製し、引き続き通常用いられるイミンの還元反応に付すことにより、より短工程でアミノ基を有する光学活性第二級アルコール類 [15-b] を製造することもできる。

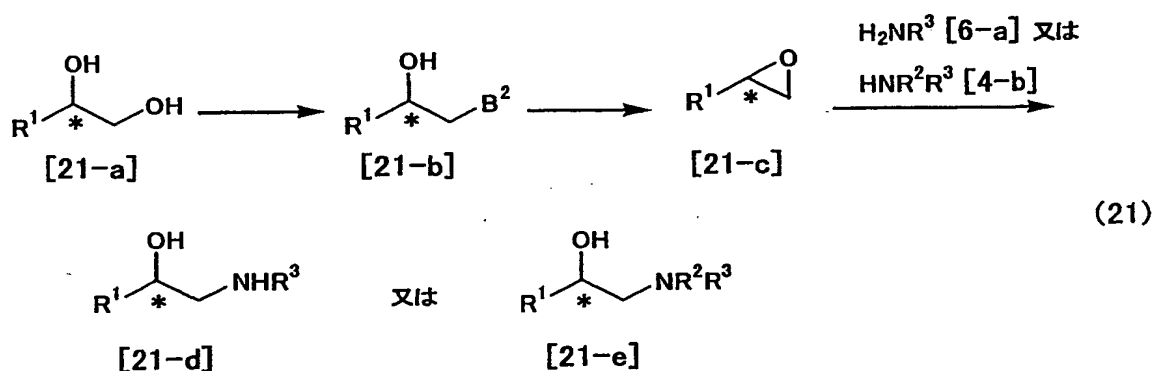
また、光学活性ジオール類 [16-b] についても、一般式 (20)



[式中、 $R^1$ ならびに  $n$  は、前記と同じ意味を示し、 $B^2$  は、脱離基を示し、 $*$  は不斉炭素を表す。] で表されるように、末端の第一級水酸基を通常脱離基  $B^2$  への変換反応に付し、ついで脱離基  $B^2$  を第一級アミン化合物 [6-a] との、または第二級アミン化合物 [4-b] [式中、 $R^2$  ならびに  $R^3$  は前記と同じ意味を示す。ただし、 $R^2$  は、アシル基ならびにアルキルオキシカルボニル基ではない場合である。] との通常の  $S_N2$  型置換反応に付し、アミノ基を有する光学活性第二級アルコール類 [15-b] ならびに [20-b] [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  ならびに  $n$  は、前記と同じ意味を示し、 $*$  は不斉炭素を表す。] を製造することができる。第一級水酸基の脱離基  $B^2$  への変換反応としては、ピリジン、 $NaHCO_3$ 、 $K_2CO_3$  等の塩基触媒存在下、1.0 ~ 1.1 倍モルのメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドなどを反応させて、

スルホン酸エステルに変換する方法が挙げられる。さらにこのスルホン酸エステルを  $\text{NaBr}$ 、 $\text{NaI}$  などと反応させ、ハロゲンと交換することもできる。また、第一級水酸基に対して、1.5 倍モルのトリフェニルホスフィン存在下、四臭化炭素、 $\text{N}$ -ブromoコハク酸イミド等を 1.0 ~ 1.1 倍モル作用させて、穏和な中性条件下に直接ハロゲンに交換することができる。

さらにこの光学活性ジオール類 [16-b] において、n が 0 のときに得られる光学活性ジオール類は、一般式 (21)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ ならびに $R^3$ は、前記と同じ意味を示す。ただし、 $B^2$ は、脱離基を示し、 $R^2$ は、アシル基ならびにアルキルオキシカルボニル基ではない場合である。 $*$ は不斉炭素を表す。〕で表されるように、第一級水酸基を通常の脱離基 $B^2$ への変換反応に付して、脱離基 $B^2$ を有する光学活性第二級アルコール類〔21-b〕に導き、これを通常の酸捕捉剤の存在下に環化反応に付して、 $*$ の立体化学を保持したまま光学活性エポキシ化合物〔21-c〕に変換し、この光学活性エポキシ化合物〔21-c〕を、第一級アミン化合物〔6-a〕と、もしくは第二級アミン化合物〔4-b〕との、エポキシ開環反応に付すことにより、 $*$ の立体化学を保持したまま、 $\alpha$ -アミノ基を有する光学活性第二級アルコール類〔21-d〕ならびに〔21-e〕に導くことができる。

〔実施例〕

以下に実施例を示し、更に詳しくこの発明の方法について説明する。もちろん、本発明は以下の実施例によって限定されるものではない。なお、下記の実

施例においては、特記しない限り反応はすべてアルゴンガスまたは窒素ガス等の不活性ガス雰囲気下で行った。また、反応に使用した溶媒は乾燥・脱気したものをを用いた。ケトン化合物の水素化反応は、オートクレーブ中、水素を加圧して行った。各磁気共鳴 (NMR) 装置は日本電子社製 GSX-270 ( $^1\text{H}$ -NMR, 270 MHz;  $^{13}\text{C}$ -NMR, 67.5 MHz)、JMN-GX500 ( $^1\text{H}$ -NMR, 500 MHz;  $^{13}\text{C}$ -NMR, 125 MHz;  $^{31}\text{P}$ -NMR, 202 MHz) 及び日本分光社製  $\alpha$ -400 ( $^1\text{H}$ -NMR, 400 MHz;  $^{13}\text{C}$ -NMR, 100 MHz;  $^{31}\text{P}$ -NMR, 161.6 MHz)、Varian社製 Gemini-300 ( $^1\text{H}$ -NMR, 300 MHz) 型装置を用いて測定した。化学シフトは  $\delta$  値を ppm で表し、内部標準物質に、 $^1\text{H}$ -NMR および  $^{13}\text{C}$ -NMR はテトラメチルシラン (TMS) を用い、それらのプロトンないし炭素の信号を  $\delta = 0$  とした。

$^{31}\text{P}$ -NMR は 10% リン酸重水溶液を用いその信号を  $\delta = 0$  とした。結合定数 (J) は Hz で表し、信号の分裂の様式は一重線を s、二重線を d、三重線を t、四重線を q、多重線を m、広幅線を br と略表記した。マススペクトル (MS) は JEOL-JMS-SX102 を用い、高速電子衝突マススペクトラム (FAB-MS) により測定した。比旋光度  $[\alpha]_D$  は記載した溶媒と濃度で 5 mm f  $\times$  5 cm のセルを用いて、日本分光社製 P-1010-GT 型装置にて測定した。ガスクロマトグラフ分析は HEWLETT PACKARD 社製 6890 型装置を用いて記載したキャピラリーカラム、ヘリウム圧で FID にて検出した。高速液体クロマトグラフ分析はポンプに日本分光社製 PU-980 型、UV 検出器に日本分光社製 UV-970 を用いて、記載したカラム、溶媒、流速、UV 検出波長にて測定した。分析用及び分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (TLC; PTLC) は、Merck 社製 Kieselgel 160 F254 Art. 1.05719 (厚さ: 0.25 mm)、Art. 1.05715 (厚さ: 0.25 mm) をそれぞれ使用した。分取用カラムクロマトグラフィーには Merck 社製 Kieselgel 160 (230-400 mesh) を用いた。アルゴンは 99% 純度の標準用を BASF 触媒 R3-11 を充填し、80°C に加熱したカラムに通して精製したものをを用いた。水素

は日本酸素社の99.99999%純度のものを用いた。トルエンはアルゴン雰囲気下ナトリウム-ベンゾフェノンケチルから、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)とN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)は特記しない限りアルゴン雰囲気下水素化カルシウムから蒸留し、シュレンク管に保存したものを用いた。テトラヒドロフラン(THF)は蒸留塔にてアルゴン雰囲気下ナトリウム-ベンゾフェノンケチルから、また2-プロパノール、塩化メチレンは蒸留塔にて窒素雰囲気下水素化カルシウムからそれぞれ使用直前に蒸留したものを用いた。

#### 〔実施例1〕

$\text{trans-RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}][(\text{S})\text{-daipen}]$  (錯体(S, S)-1)の合成

テフロンコートした攪拌子を備えた75mlのシュレンク型反応管に、 $[\text{RuCl}_2(\text{benzene})]_2$  (261mg, 0.522mmol) (Aldrich社製)と(S)-Xyl-BINAP (805mg, 1.10mmol) (特公平07-68260記載の方法で合成)を量り取り、容器内を減圧にして空気を除いた後にアルゴンを導入した。DMF (2ml)を注射器で加えた後、アルゴン雰囲気下、100℃の油浴中で10分間加熱した。反応溶液を室温まで冷却した後、減圧下(1mmHg)でDMFを留去した。こうして得られた赤褐色の $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}](\text{dmf})_n$ にアルゴン気流下、(S)-DAIPEN (414mg, 1.32mmol) (関東化学社製)と塩化メチレン(2ml)を加え、25℃で30分間攪拌した。減圧下(1mmHg)で塩化メチレンを留去して得られた緑色の粗精製物にヘキサン(5ml)を加え、黄色の生成物をできるだけ溶かした後、吸引ろ過により緑色の不純物を除去した。吸引ろ過して得られた黄色の溶液を錯体が析出するまで濃縮し、固形物を得た。

この操作を2回繰り返した後得られた固形物をろ別し、減圧下(1mmHg)で乾燥して錯体(S, S)-1 (803mg, 0.658mmol, 収率、63%)を黄色の結晶として得た： $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$

0.06 (d, 3H,  $J=6.6$ ), 0.61 (d, 3H,  $J=6.8$ ), 1.74 (s, 6H), 1.75 (included in the peaks at  $\delta 1.74$  and 1.77, 1H), 1.77 (s, 6H), 2.80 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.09 (d, 1H,  $J=13.4$ ), 5.90–9.00 (m, 32H);  $^{31}\text{P}$ -NMR (202MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  44.1 (d,  $J=36.4$ ), 46.7 (d,  $J=36.4$ ).

### 〔実施例2〕

$\text{trans-RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}][(\text{S}, \text{S})\text{-dpenn}]$  (錯体 (S, SS) - 2) の合成

$[\text{RuCl}_2(\text{benzene})]_2$  (261mg, 0.522mmol) と (S)-Xyl-BINAP (805mg, 1.10mmol)、ならびに (S, S)-DPEN (279mg, 1.32mmol) (環境科学センター製) を用いて、実施例1と同様の方法で合成した。ただし、粗精製物を体積比 1 : 2 の塩化メチレン-ジエチルエーテル溶液 (3ml) に溶かした後、このものをシリカゲル (10g) を充填したカラムに通して不純物を除去した。先行物として得られた黄色の溶液を錯体が析出するまで濃縮して固形物をろ別し、減圧下 (1mmHg) で乾燥して錯体 (S, SS) - 2 (782mg, 0.699mmol, 収率、67%) を黄色の結晶として得た： $^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1.80 (s, 12H), 2.08 (s, 12H), 3.45 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 5.90–9.00 (m, 34H);  $^{31}\text{P}$ -NMR (202MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.0。

### 〔実施例3〕

$\text{trans-RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}][(\text{S}, \text{S})\text{-cyclohexanediamine}]$  (錯体 (S, SS) - 3) の合成

$[\text{RuCl}_2(\text{benzene})]_2$  (130 mg, 0.261 mmol) と (S)-Xyl-BINAP (403 mg, 0.548 mmol)、ならびに (S, S)-1, 2-シクロヘキサンジアミン (75 mg, 0.657 mmol) (和光純薬社製) を用いて、実施例 1 と同様に合成した。ただし、粗精製物を体積比 1 : 2 の塩化メチレン-ジエチルエーテル溶液 (5 ml) に溶かした後、このものをシリカゲル (5 g) を充填したカラムに通して不純物を除去した。先行物として得られた茶色の溶液を錯体が析出するまで濃縮して固形物をろ別し、減圧下 (1 mmHg) で乾燥して錯体 (S, SS)-3 (480 mg, 0.470 mmol, 収率、90%) を黄色の結晶として得た:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  0.50 (m, 4H), 1.00 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 1.80 (s, 12H), 2.10 (m, 2H), 2.18 (s, 12H), 2.70 (m, 2H), 3.00 (br-d, 2H,  $J = 8.6$ ), 5.90-9.0 (m, 24H);  $^{31}\text{P-NMR}$  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  44.7。

#### [実施例 4]

$\text{trans-RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}][(\text{S})\text{-damen}]$  の合成 (錯体 (S, S)-4)

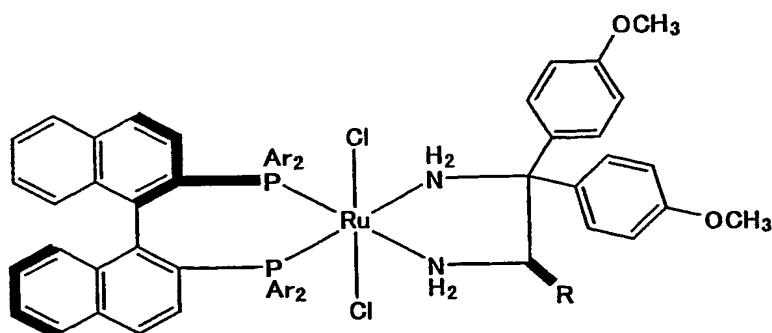
$[\text{RuCl}_2(\text{benzene})]_2$  (25.5 mg, 0.05 mmol) と (S)-Xyl-BINAP (73.49 mg, 0.10 mmol)、ならびに (S)-DAMEN (31.5 mg, 0.11 mmol) (文献: Burrows, C. J. et al., Tetrahedron Letters, 34 (12), 1905-1908 (1993) 記載の方法で合成した。) から、標記化合物を合成した。ただし、粗精製物を体積比 1 : 2 の塩化メチレン-ジエチルエーテル溶液 (5 ml) に溶かした後、このものをシリカゲル (5 g) を充填したカラムに通して不純物を除去した。先行物として得られた茶色の溶液を錯体が析出するまで濃縮して固形物をろ別し、減圧下 (1 mmHg) で乾燥して  $\text{trans-RuCl}_2[(\text{S})\text{-xylbinap}][(\text{S})\text{-damen}]$  (78.7 mg, 0.066 mmol, 収率 66%) を黄色の結晶

として得た： $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.68 (d, 3 H,  $J=6.8$ ), 1.74 (s, 6 H), 1.75 (s, 6 H), 2.08 (s, 6 H), 2.30 (s, 6 H), 2.65 (m, 1 H), 2.74 (m, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.05 (m, 1 H), 4.80 (br, 1 H), 5.88 (d, 2 H,  $J=9.5$ ), 6.06 (t, 2 H,  $J=8.3$ ), 6.60–7.80 (m, 26 H), 8.30 (m, 2 H);  $^{31}\text{P}$ -NMR (161.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  43.4 (d,  $J=36.9$ ), 44.0 (d,  $J=36.9$ )。

一般式 (22) に、実施例 1 と同様にして調製されるルテニウムー二座ホスフィンージアミン錯体の例を示す。



Ru錯体の例:



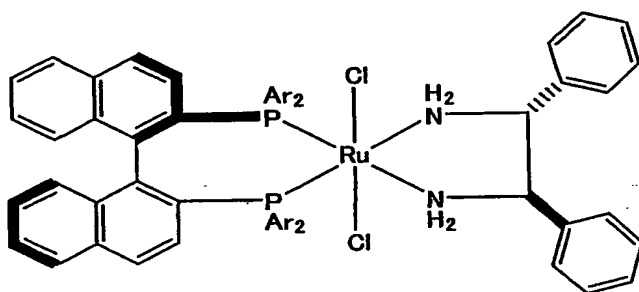
*trans*-RuCl<sub>2</sub>[(R)-xylbinap][(R)-damen]  
( Ar = C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; R = CH<sub>3</sub> )

*trans*-RuCl<sub>2</sub>[(R)-tolbinap][(R)-daipen]  
( Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CH<sub>3</sub> ; R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> )

*trans*-RuCl<sub>2</sub>[(R)-xylbinap][(R)-daipen]  
( Ar = C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> )

*trans*-RuCl<sub>2</sub>[(R)-tolbinap][(R)-damen]  
( Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CH<sub>3</sub> ; R = CH<sub>3</sub> )

(22)



*trans*-RuCl<sub>2</sub>[(R)-xylbinap][(R,R)-dpn]  
( Ar = C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> )

*trans*-RuCl<sub>2</sub>[(R)-tolbinap][(R,R)-dpn]  
( Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CH<sub>3</sub> )

### [実施例 5]

#### 3-ジメチルアミノプロピオフェノンの不斉水素化

テフロンコートした撹拌子を備えた500mlのガラス製オートクレーブに *trans*-RuCl<sub>2</sub>[(S)-xylbinap][(S)-daipen] (7.3mg : 6μmol) (錯体(S,S)-1) を量りとり、容器内を減圧にして空気を除いた後にアルゴンを導入した。ここにあらかじめアルゴンバブリングにより脱気した、t-ブトキシカリウムの2-メチル-2-プロパノール溶液 (Aldrich社製、1.0M溶液、60μl : 60μmol) および2-プロパノール(30ml)をアルゴン気流下、注射器を用いて

加えた。

得られた溶液を攪拌しながら減圧—アルゴン導入の操作を5回繰り返して脱気した後、油浴に浸し60℃で30分攪拌した。油浴をはずし、空冷した後、あらかじめアルゴンバブリングにより脱気した3-ジメチルアミノプロピオフェノン (10.6 g : 60 mmol) (文献: Maxwell, C. E., Org. Synthesis, 1955, Coll. Vol. 3, 305-306. に記載の方法で合成した) および2-プロパノール (30 ml) をアルゴン気流下、注射器を用いて加えた。得られた溶液を攪拌しながら減圧—アルゴン導入の操作を5回繰り返して脱気した。水素導入管を用いてオートクレーブに水素ボンベを接続し、導入管内の空気を2気圧の水素で5回置換した。続いてオートクレーブ内の圧力を5気圧とし、注意深く2気圧になるまで水素を開放した。この操作を7回繰り返した後、水素圧を8気圧とし、25℃で5時間激しく攪拌した。反応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し(R)-1-フェニル-3-ジメチルアミノプロパン-1-オール (97.5% ee, プロピオン酸メチルを内部標準とする、<sup>1</sup>H-NMR分析による収率96%) を得た。

クーゲルロールを用いて簡易蒸留し(R)-1-フェニル-3-ジメチルアミノプロパン-1-オール (9.84 g, 収率93%, 純度98%) を無色の油状物として得た:<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76-1.87 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.63-2.49 (m, 2H), 4.93 (dd, 1H, J=7.8, 3.9), 6.86 (s, 1H), 7.22-7.42 (m, 5H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 34.5, 45.3, 58.5, 75.8, 125.6, 126.8, 128.2, 145.1; 鏡像体過剰率はHPLC分析により決定した: キラルカラム: CHIRALCEL OD (4.6 mm x 250 mm, ダイセル化学社製); 移動相=ヘキサン/2-プロパノール (9/1); カラム温度: 30℃; UV波長: 254 nm; 流速: 0.5 ml/分; 保持時間: (R)-1-フェニル-3-ジメチルアミノプロパン-1-オール: 12.5分 (98.75%); (S)-1-フェニル-3-ジメチルアミノプロパン-1-オール: 16.2分 (1.25%); 絶対構造は下記文

既知の比旋光度と比較しR体と決定した：実測値： $[\alpha]^{26}_D = +32.0$  ( $c = 1.695$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )；文献値R体： $[\alpha]_D = +27.6$  ( $c = 1.61$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )，参照文献：Andrisano, R.; Angeloni, A. S.; Marzocchi, S., *Tetrahedron*, 1973, 29, 913-916.

#### 〔比較例1〕

実施例5と異なり、触媒前駆体である錯体(S, S)-1と塩基とで、予め活性種を調製しない操作手順で、実施した例である。この場合、基質の3-ジメチルアミノプロピオフェノンの分解が水素化に先行し、得られる不斉還元体(R)-1-フェニル-3-ジメチルアミノプロパン-1-オールは純度、収率ともに低下した。以下にその比較実験の詳細を示す。

テフロンコートした撹拌子を備えた100mlのガラス製オートクレーブに錯体(S, S)-1 (1.5mg, 1.25  $\mu\text{mol}$ )を量りとり、容器内を減圧にして空気を除いた後にアルゴンを導入した。ここにあらかじめアルゴンバブリングにより脱気した、3-ジメチルアミノプロピオフェノン (443mg, 2.5mmol)、tert-ブトキシカリウムの2-メチル-2-プロパノール溶液 (アルドリッチ社製, 1.0M) (25ml, 25mmol) および2-プロパノール (2.5ml) をアルゴン気流下、注射器を用いて加えた。得られた溶液を撹拌しながら減圧-アルゴン導入の操作を5回繰り返して脱気した。

水素導入管を用いてオートクレーブに水素ポンペを接続し、導入管内の空気を2気圧の水素で5回置換した。続いてオートクレーブ内の圧力を5気圧とし、注意深く2気圧になるまで水素を開放した。この操作を7回繰り返した後、水素圧を8気圧とし25℃で3時間激しく撹拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル, 20g; 溶媒, 塩化メチレン) に供することにより (R)-1-フェニル-3-ジメチルアミノプロパン-1-オール (102mg, 0.6mmol, 収率, 24%, 97% ee) を得た。

よって本発明においては、実施例 5 に記載の手順で、錯体と塩基とを 60℃ で 30 分以上反応させ、予め活性化した後に、基質を加え水素を圧注し、水素化を実施するのが最も好ましい例であり、以下、実施例 5 に記載の方法で、実施例 6 から実施例 24 と、実施例 26 ならびに実施例 28 を実施した。

#### 〔実施例 6〕

2-ジメチルアミノアセトフェノン（中間体 7・フリー体）の不斉水素化  
テフロンコートした撹拌子を備えた 100 ml のガラス製オートクレーブに、錯体 (R, R)-1 (6.1 mg : 5 μmol、実施例 1 と同様に、それぞれ R 体の配位子を用いて合成した。) を量りとり、2-ジメチルアミノアセトフェノン (1.63 g : 10 mmol、中間体 7 の臭化水素酸塩を、直前に 0.1 規定水酸化カリウム溶液で中和し、ジエチルエーテルで抽出して減圧乾燥したもの)、t-ブトキシカリウムの 1.0 M 2-メチル-2-プロパノール溶液（アルドリッチ社製、100 μl : 0.1 mmol）および 2-プロパノール (10 ml) を用いて、水素圧を 8 気圧とし、25℃ で 12 時間激しく撹拌して、実施例 5 と同様に不斉水素化し、クーゲルロールを用いて簡易蒸留し 93% ee の (R)-1-フェニル-2-ジメチルアミノエタノール (1.49 g, 収率 90%) を無色の油状物として得た：<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.31-2.51 (m, 8H), 4.69 (dd, 1H, J = 10.8, 3.2), 7.25-7.39 (m, 5H)；鏡像体過剰率は、生成物をベンゾイル化して得られたエステル体の HPLC 分析により決定した：キラルカラム：CHIRALCEL OD (4.6 mm x 250 mm, ダイセル化学社製)；移動相 = ヘキサン / 2-プロパノール (49 / 1)；カラム温度：40℃；UV 波長：254 nm；流速：0.3 ml / 分；保持時間：(S)-1-フェニル-2-ジメチルアミノエタノールは 16.0 分 (3.3%)；(R)-1-フェニル-2-ジメチルアミノエタノールは 18.2 分 (96.7%)。絶対構造は文献既知の (R)-1-フェニル-2-ジメチルアミノエタノール・塩酸塩の比旋光度との比較により R 体と決定した：実測値： $[\alpha]^{23}_D = -64.0$  (c = 0.635, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)；文献値 R 体： $[\alpha]^{23.5}_D$

$= -78.9$  ( $c = 0.985$ ,  $C_2H_5OH$ ) ;  $[\alpha]_D$  参照文献 : Chan, M. M-L. ; Robinson, J. B., J. Med. Chem., 1974, 17, 1057..

### 〔実施例7〕

#### ジメチルアミノアセトンの不斉水素化

テフロンコートした撹拌子を備えた100mlのガラス製オートクレーブに、錯体 (R, R) - 1 (1.5mg : 1.25  $\mu$ mol、実施例1と同様に、それぞれR体の配位子を用いて合成した。) を量りとり、ジメチルアミノアセトン (253mg : 2.5mmol, Aldrich社製)、*t*-ブトキシカリウムの1.0M 2-メチル-2-プロパノール溶液 (20  $\mu$ l : 20  $\mu$ mol, Aldrich社製) および2-プロパノール (2.5ml) を用いて、水素圧を8気圧、25℃で4時間激しく撹拌し、実施例5と同様に不斉水素化した。反応終了後、得られた溶液にエーテルを加え希釈し、塩化水素の1.0M エーテル溶液 (3ml : 3mmol, Aldrich社製) を加え、減圧濃縮して1-ジメチルアミノ-2-プロパノール・1塩酸塩を得た。

$^1H$ -NMR分析による収率は99%であった： $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.10 (d, 3H,  $J = 6.0$ ), 2.77 (dd, 6H,  $J = 12.8, 4.8$ ), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 4.03-4.11 (m, 1H), 9.95 (br, 1H) ; 得られた1-ジメチルアミノ-2-プロパノール・1塩酸塩に塩化メチレン (10ml)、蒸留水 (200ml)、水酸化ナトリウム (120mg : 3mmol, 半井化学社製) を加え2時間撹拌した。塩化メチレンを減圧留去した後クーゲルロールを用いて簡易蒸留した。得られた油状物を塩化メチレンで希釈し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧濃縮して92% ee の (S) - 1-ジメチルアミノ-2-プロパノール (205mg : 1.99mmol, 収率79%) を淡黄色の油状物として得た： $^1H$ -NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.13 (d, 3H,  $J = 6.4$ ), 2.12-2.27 (m, 8H), 3.77-3.80 (m, 1H)。

鏡像体過剰率は、シフト試薬を用いる<sup>1</sup>H NMR分析による2位のメチンプロトンの面積比により決定した：CDCl<sub>3</sub>中、1-ジメチルアミノ-2-プロパノール（22mg：0.21mmol）；ユーロピウムトリス〔3-ヘプタフルオロプロピルヒドロキシメチレン-（+）-カンフォラート〕（200mg：0.17mmol）を用いて測定した。絶対構造は文献既知の（R）-1-ジメチルアミノ-2-プロパノールの比旋光度との比較によりS体と決定した：実測値： $[\alpha]^{27}_D = +21.1$ （ $c = 1.006$ , CH<sub>3</sub>OH）；文献値R体 $[\alpha]_D = -23.7$ （ $c = 1.11$ , CH<sub>3</sub>OH）； $[\alpha]_D$ 参考文献：Tomita, L. D. ; Klabunovskii, E. I. ; Petrov, Yu. I. ; Kretova, L. A. ; Kholdyakov, N. I. ; Antonova, T. A. ; Cherkasova, E. M. , Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci. (Engl. Transl. ), 1971, 20, 2063. .

#### 〔実施例8〕

2-〔（メチル）（フェニル）アミノ〕アセトン（中間体8）の不斉水素化  
テフロンコートした撹拌子を備えた100mlのガラス製オートクレープに、錯体（R, R）-1（1.5mg：1.25μmol）を量りとり、中間体8（408mg, 2.5mmol）、*t*-ブトキシカリウムの2-メチル-2-プロパノール溶液（Aldrich社製、1.0M溶液、25μl：25μmol）および2-プロパノール（2.5ml）を用いて、水素圧を8気圧、25℃で13時間激しく撹拌し、実施例5と同様に不斉水素化した。反応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル：10g；溶媒：ジエチルエーテル）に供することにより錯体由来の化合物を除去し、81% eeの1-〔（メチル）（フェニル）アミノ〕-2-プロパノール（384mg：2.32mmol, 収率93%）を無色油状物として得た：<sup>1</sup>H-NMR（270MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  1.23（d, 3H,  $J = 12.7$ ）, 2.18（s, 1H）, 2.98（s, 3H）, 3.23（d, 2H,  $J = 6.5$ ）, 4.06-4.18（m, 1H）, 6.74-6.85（m, 3H）,

7.20–7.29 (m, 2H) ; 鏡像体過剰率はHPLC分析により決定した：キラルカラム：CHIRALCEL OD (4.6mm x 250mm, ダイセル化学社製) ; 移動相=ヘキサン/2-プロパノール (9/1) ; カラム温度：30℃ ; UV波長：254nm ; 流速：0.5ml/分 ; 1-[(メチル)(フェニル)アミノ]-2-プロパノールの保持時間：14.7分 (90.7%) ; 22.2分 (9.3%) ; 絶対構造は別途合成した(S)-1-[(メチル)(フェニル)アミノ]-2-プロパノールの比旋光度と比較することで決定した：不斉水素化品実測値： $[\alpha]^{23}_D = +19.0$  (c=0.545, CH<sub>3</sub>OH) ; 別途合成した絶対構造既知の(S)-1-[(メチル)(フェニル)アミノ]-2-プロパノール (>99% ee) の比旋光度： $[\alpha]^{23}_D = +26.3$  (c=0.538, CH<sub>3</sub>OH)。以下に、(S)-1-[(メチル)(フェニル)アミノ]-2-プロパノールの別途合成方法を記す。

(S)-1-[(メチル)(フェニル)アミノ]-2-プロパノールの合成  
テフロンコートした撹拌子を備えた100mlのナス型フラスコにアルミナ (2.6g) (Merck社製)、ジエチルエーテル (80ml)、N-メチルアニリン (1.07g, 10mmol) (東京化成社製) を加え、激しく撹拌しながらジエチルエーテル (2ml) で希釈した(S)-プロピレンオキシド (140μl, 2mmol) (東京化成社製) を滴下した。25℃で6時間撹拌した後、反応溶液をろ過して得られた溶液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル, 70g ; 酢酸エチル：ヘキサン=1：3) に供することにより第一分画として、(S)-1-[(メチル)(フェニル)アミノ]-2-プロパノール (123mg, 0.746mmol, 収率37%) を無色油状物として得た：<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (d, 3H, J=12.7), 2.18 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.23 (d, 2H, J=6.5Hz), 4.06–4.18 (m, 1H), 6.74–6.85 (m, 3H), 7.20–7.29 (m, 2H) ;  $[\alpha]^{23}_D = +26.3$  (c=0.538, CH<sub>3</sub>OH), >99% ee (S)。

## 〔実施例 9〕

2-[(ベンゾイル)(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノ]-4'-ベンジルオキシアセトフェノンの不斉水素化

テフロンコートした攪拌子を備えた100mlのガラス製オートクレープに錯体(R,R)-1(1.5mg:1.25 $\mu$ mol)を量り取り、2-[(ベンゾイル)(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノ]-4'-ベンジルオキシアセトフェノン(1.27g:2.5mmol、薬学雑誌,106(1),80-89(1986)に記載の方法に従って調製した)、t-ブトキシカリウムの2-メチル-2-プロパノール溶液(Aldrich社製、1.0M溶液,50 $\mu$ l:50 $\mu$ mol)および2-プロパノール(2.5ml)を用いて、水素圧を8気圧とし、25℃で24時間激しく攪拌し、実施例5と同様に不斉水素化した。

反応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル:5g;溶媒:酢酸エチル)に供することにより錯体由来の化合物を除去し、97%eeの(R)-2-[(ベンゾイル)(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノ]-1-(4'-ベンジルオキシフェニル)エタノール(1.28g:2.5mmol,収率100%)を白色固体として得た。鏡像体過剰率は、HPLC分析により決定した:キラルカラム:CHIRALPAK AD(4.6mmx250mm,ダイセル化学社製);移動相=ヘキサン/2-プロパノール(3/1);カラム温度:40℃;UV波長:254nm;流速:1ml/分;保持時間:(R)-2-[(ベンゾイル)(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノ]-1-(4'-ベンジルオキシフェニル)エタノール:11.7分(98.6%);(S)-2-[(ベンゾイル)(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノ]-1-(4'-ベンジルオキシフェニル)エタノール:14.8分(1.4%)。絶対構造はベンゾイル基を脱保護してから決定した。以下にその詳細を示す。

(R)-1-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ]エタノール・1塩酸塩の合成



このものをエタノールから再結晶して光学的に純粋な (R) - 1 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル アミノ] エタノール・1 塩酸塩 (927 mg, 2.09 mmol, 収率 84%) を得た:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.68 - 2.85 (m, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.63 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.70 - 6.72 (m, 1H), 6.80 - 6.86 (m, 2H), 6.96 (d, 2H,  $J = 8.4$ ), 7.24 (d, 2H,  $J = 8.8$ ), 7.30 - 7.44 (m, 5H); 鏡像体過剰率は塩を除いた 1 - (4' - ベンジルオキシフェニル) - 2 - [(3, 4 - ジメトキシフェネチル) アミノ] エタノールの光学活性 HPLC 分析により決定した: HPLC (カラム: CHIRALPAK AD (ダイセル化学社製); サイズ: 4.6 mm x 250 mm; 溶媒: 4/1 = ヘキサン/2 - プロパノール; 温度: 40°C; UV 波長: 254 nm; 流量: 0.5 ml/分; (R) - 1 - (4' - ベンジルオキシフェニル) - 2 - [(3, 4 - ジメトキシフェネチル) アミノ] エタノールの保持時間: 19.2 分 (100%); (S) - 1 - (4' - ベンジルオキシフェニル) - 2 - [(3, 4 - ジメトキシフェネチル)

アミノ] エタノールの保持時間：21.2分(0%)；実測値： $[\alpha]^{25}_D = -30.5$  ( $c=0.96$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )；R体文献値： $[\alpha]_D = -30.1$  ( $c=1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ), R； $[\alpha]_D$  参考文献：Kawaguchi, T.；Saito, K.；Matsuki, K.；Iwakuma, T.；Takeda, M., Chem. Pharm. Bull. 1993, 41, 639.

#### [実施例10]

4'-フルオロ-4-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル] ブチロフェノンの不斉水素化 ( $S/C=2000$ ,  $0.5\text{M}$ )

テフロンコートした撹拌子を備えた100mlのガラス製オートクレープに、錯体 (S, S)-1 (1.5mg:1.25 $\mu\text{mol}$ ) を量り取り、4'-フルオロ-4-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル] ブチロフェノン (866mg:2.5mmol) (Yevich, J. P.；New, J. S.；Lobeck, W. G.；Dextraze, P.；Bernstein, E.；Taylor, D. P.；Yocca, F. D.；Eison, M. S.；Temple, Jr. D. L., J. Med. Chem., 1992, 35, 4516. に記載の方法で合成した)、t-ブトキシカリウムの2-メチル-2-プロパノール溶液 (Aldrich社製、1.0M, 50 $\mu\text{l}$ :50 $\mu\text{mol}$ ) および2-プロパノール (5ml) を用いて、水素圧を8気圧、25℃で12時間激しく撹拌し、実施例5と同様に不斉水素化した。

反応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル、5g；溶媒：酢酸エチル) に供することにより錯体由来の化合物を除去し、99% ee の (R)-1-(4-フルオロフェニル)-4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)-1-ピペラジンブタノール (843mg:2.42mmol, 収率97%) を白色固体として得た： $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65-1.98 (m, 4H), 2.44-2.65 (m, 6H), 3.83 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H,  $J=7.6$ , 2.4), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2

H), 8.19 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  23.56, 39.52, 43.81, 52.73, 58.74, 72.95, 114.8 ( $J_{\text{CF}}=21.0$ ), 127.1 ( $J_{\text{CF}}=7.7$ ), 141.3 ( $J_{\text{CF}}=2.8$ ), 145.0 ( $J_{\text{CF}}=21.4$ ), 151.6 ( $J_{\text{CF}}=247.1$ ), 158.7, 161.7 ( $J_{\text{CF}}=243.0$ ); 鏡像体過剰率は、HPLC分析により決定した: キラルカラム: CHIRALPAK AD (4.6 mm x 250 mm, ダイセル化学社製); 移動相=ヘキサン/2-プロパノール (19/1); カラム温度: 40°C; UV波長: 254 nm; 流速: 0.5 ml/分; 保持時間: (S)-1-(4-フルオロフェニル)-4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)-1-ピペラジンブタノール: 27.4分 (0.3%); (R)-1-(4-フルオロフェニル)-4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)-1-ピペラジンブタノール: 29.4分 (99.7%); 絶対構造は文献既知の比旋光度と比較しR体と決定した: 実測値:  $[\alpha]^{25}_{\text{D}}=+14.6$  ( $c=1.05$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); 文献値R体 ( $>99.9\%$  ee):  $[\alpha]^{25}_{\text{D}}=+14.3$  ( $c=0.53$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $[\alpha]_{\text{D}}$  参考文献: Yevich, J. P.; New, J. S.; Lobeck, W. G.; Dextraze, P.; Bernstein, E.; Taylor, D. P.; Yocca, F. D.; Eison, M. S.; Temple, Jr. D. L., J. Med. Chem., 1992, 35, 4516..

#### [実施例 11]

4'-フルオロ-4-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル] ブチロフェノンの不斉水素化 ( $\text{S/C}=2000$ , 1M)

以下の様に、反応濃度を変更した以外は、実施例 10 記載の手順と同様に実施した。触媒: 錯体 (R, R)-1 (1.5 mg: 1.25  $\mu\text{mol}$ ); 基質: 4'-フルオロ-4-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル] ブチロフェノン (866 mg: 2.5 mmol); 溶媒: 2-プロパノール (2.5 ml); 塩基: t-ブトキシカリウムの2-メチル-2-プロパノール溶液 (Aldrich社製、1.0M, 50  $\mu\text{l}$ , 50  $\mu\text{mol}$ )

1) ; 水素圧 : 8 気圧 ; 温度 : 25 °C ; 反応時間 : 32 時間 ; 単離収率 : 78 % ; 鏡像体過剰率 : 99 % ; 絶対構造 : S。

〔実施例 12〕

4'-フルオロ-4-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル] ブチロフェノンの不斉水素化 (S/C=2000, 1M, 触媒変更)

以下の変更を加えた以外は、実施例 10 記載の手順と同様に実施した。触媒 : trans-RuCl<sub>2</sub> [(R)-tolbinap] [(R,R)-dp<sub>en</sub>] (1.2mg : 1.25 μmol) (アゾマックス社製 (R)-Tol-BIANP、環境科学センター製 (R,R)-DPEN、ならびにアルドリッチ社製 [RuCl<sub>2</sub> (benzene)] から実施例 1 と同様に合成した。) ; 基質 : 4'-フルオロ-4-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル] ブチロフェノン (866mg : 2.5 mmol) ; 溶媒 : 2-プロパノール (2.5 ml) ; 塩基 : t-ブトキシカリウムの 2-メチル-2-プロパノール溶液 (Aldrich 社製、1.0M, 50 μl : 50 μmol) ; 水素圧 : 8 気圧 ; 温度 : 25 °C ; 反応時間 : 16 時間 ; 単離収率 : 78 % ; 鏡像体過剰率 : 74 % ; 絶対構造 : S。

〔実施例 13〕

4'-フルオロ-4-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル] ブチロフェノンの不斉水素化 (S/C=10000, 0.5M)

テフロンコートした攪拌子を備えた 500 ml のガラス製オートクレープに、錯体 (S,S)-1 (1.2mg : 1.0 μmol) を量りとり、4'-フルオロ-4-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル] ブチロフェノン (3.46g : 10 mmol)、t-ブトキシカリウムの 2-メチル-2-プロパノール溶液 (Aldrich 社製、1.0M, 200 μl : 0.2 mmol) および 2-プロパノール (20 ml) を用いて、水素圧を 8 気圧、25 °C で 32 時間激しく攪拌し、実施例 5 と同様に不斉水素化した。反

応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル、170 g；溶媒：ベンゼン／酢酸エチル（1／1）～酢酸エチル）に供することにより第二分画として、99% eeの（R）-1-（4-フルオロフェニル）-4-（5-フルオロ-2-ピリミジニル）-1-ピペラジンブタノール（3.29 g：9.45 mmol，収率94.5%）を白色固体として得た。エタノールより再結晶を2回行い、光学的に純粋な（R）-1-（4-フルオロフェニル）-4-（5-フルオロ-2-ピリミジニル）-1-ピペラジンブタノール（2.55 g：7.32 mmol，収率73%）を白色固体として得た。

#### 〔実施例14〕

ベンジルオキシアセトン（中間体9）の不斉水素化

テフロンコートした撹拌子を備えた100 mlのガラス製オートクレープに、錯体（S，S）-1（1.5 mg：1.25  $\mu$ mol）を量りとり、中間体9（411 mg：2.5 mmol）、*t*-ブトキシカリウムの2-メチル-2-プロパノール溶液（Aldrich社製、1.0 M，20  $\mu$ l：20  $\mu$ mol）および2-プロパノール（2.5 ml）を用いて、水素圧を8気圧、25℃で13時間激しく撹拌し、実施例5と同様に不斉水素化した。

反応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル、5 g；溶媒：ジエチルエーテル）に供することにより錯体由来の化合物を除去し、79% eeの（R）-1-ベンジルオキシ-2-プロパノール（398 mg：2.39 mmol，収率96%）を無色油状物として得た：<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz，CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  1.15（d，3H，J=6.0），2.45（s，1H），3.29（dd，1H，J=9.2，7.6），3.47（dd，1H，J=9.2，3.2），3.96-4.04（m，1H），4.56（s，2H），7.27-7.38（m，5H）；<sup>13</sup>C-NMR（100 MHz，CDCl<sub>3</sub>）， $\delta$  18.60，66.48，73.29，75.29，127.71，127.76，128.44，137.95；鏡像体過剰率は、HPLC分析により決定した：キラルカラム：CHIRALCE

L O D (4.6 mm x 250 mm, ダイセル化学社製) ; 移動相 : ヘキサン / 2-プロパノール (95 / 5) ; 温度 : 40 °C ; UV波長 : 254 nm ; 流速 : 1 ml / 分 ; 保持時間 : (R) - 1-ベンジルオキシ-2-プロパノール : 8.1 分 (89.5 %) ; (S) - 1-ベンジルオキシ-2-プロパノール : 9.2 分 (10.5 %) ; 絶対構造は文献既知の比旋光度と比較して R 体と決定した : 実測値 :  $[\alpha]^{26}_D = -11.8$  ( $c = 1.026$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) ; 文献値 S 体 :  $[\alpha]^{24}_D = +13.2$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) ;  $[\alpha]_D$  参照文献 : Naemura, K. ; Asada, M. ; Hirose, K. ; Tobe, Y. , Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 1873-1876. .

#### [実施例 15]

##### 2-メトキシアセトフェノンの不斉水素化

テフロンコートした攪拌子を備えた 100 ml のガラス製オートクレープに、錯体 (R, R) - 1 (1.5 mg : 1.25  $\mu\text{mol}$ ) を量りとり、2-メトキシアセトフェノン (376 mg : 2.5 mmol, Aldrich 社製)、 $t$ -ブトキシカリウムの 2-メチル-2-プロパノール溶液 (Aldrich 社製、1.0 M, 20  $\mu\text{l}$  : 20  $\mu\text{mol}$ ) および 2-プロパノール (2.5 ml) を用いて、水素圧を 8 気圧、25 °C で 16 時間激しく攪拌し、実施例 5 と同様に不斉水素化した。

反応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル、5 g ; 溶媒 : ジエチルエーテル) に供することにより錯体由来の化合物を除去し 95 % ee の (R) - 1-フェニル-2-メトキシエタノール (350 mg : 2.30 mmol, 収率 92 %) を淡黄色の油状物として得た :  $^1\text{H}$  -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.79 (s, 1H), 3.41-3.53 (m, 4H), 3.55 (dd, 1H,  $J = 9.6, 2.8$ ), 4.89 (dd, 1H,  $J = 8.8, 2.8$ ), 7.29-7.40 (m, 5H) ; 鏡像体過剰率は、GC 分析により決定した : カラム : Chirasil -DEX CB ; 内径 (d f) : 0.25 mm ; サイズ : 0.32 mm x 25

m, CHROMPAK社製; カラム温度: 120°C; インジェクションおよび  
ディテクションの温度: 200°C; ヘリウム圧: 44 kPa; 保持時間:  
(S) - 1-フェニル-2-メトキシエタノール: 19.5分 (2.6%);  
(R) - 1-フェニル-2-メトキシエタノール: 19.8分 (97.4%); 絶対構造は下記文献既知の比旋光度と比較して決定した: 実測値:  
 $[\alpha]^{27}_D = -38.4$  ( $c = 2.165$ , acetone); 文献値R体  
(76% ee):  $[\alpha]_D = -34.4$  ( $c = 2$ , acetone):  $[\alpha]_D$   
参照文献: Ferraboschi, P.; Grisenti, P.; Manzocchi, A.; Santaniello, E., *Tetrahedron*, 1994, 50, 10539-10548.

#### [実施例16]

##### フェノキシアセトンの不斉水素化

テフロンコートした撹拌子を備えた100mLのガラス製オートクレープに、  
錯体 (R, R) - 1 (1.5mg: 1.25  $\mu$ mol) を量りとり、フェノキ  
シアセトン (376mg: 2.5mmol、東京化成社製)、t-ブトキシカ  
リウムの2-メチル-2-プロパノール溶液 (Aldrich社製、1.0M、  
20  $\mu$ L, 20  $\mu$ mol) および2-プロパノール (2.5mL) を用いて、  
水素圧を8気圧、25°Cで1時間激しく撹拌し、実施例5同様に不斉水素化し  
た。

反応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー  
(シリカゲル、15g; 溶媒: ジエチルエーテル) に供することにより錯体由  
来の化合物を除去し、80% eeの1-フェノキシ-2-プロパノール (35  
8mg: 2.33mmol, 収率93%) を無色油状物として得た:  $^1\text{H-NMR}$   
(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (d, 3H,  $J = 6.5$ ), 2.3  
6 (s, 1H), 3.79 (dd, 1H,  $J = 7.8, 9.2$ ), 3.95  
(dd, 1H,  $J = 9.5, 3.0$ ), 4.15-4.26 (m, 1H), 6.  
89-7.00 (m, 3H), 7.24-7.33 (m, 2H); 鏡像体過剰  
率は、GC分析により決定した: カラム: Chirasil-DEX CB;

内径 (d f) : 0.25 mm ; サイズ : 0.32 mm x 25 m, CHROMP  
AK社製 ; カラム温度 : 100 °C ; インジェクションおよびディテクションの  
温度 : 200 °C ; ヘリウム圧 : 44 kPa ; 保持時間 : (S) - 1-フェノキシ  
- 2-プロパノール : 52.9分 (90.0%) ; (R) - 1-フェノキシ  
- 2-プロパノール : 58.3分 (10.0%) ; 絶対構造は文献既知の比旋  
光度のと比較によりS体と決定した : 実測値 :  $[\alpha]^{27}_D = -3.05$  (c =  
3.04, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) ; 文献値 (S体, >99% ee) :  $[\alpha]^{20}_D = -2.7$  (c = 1.80, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) ;  $[\alpha]_D$  参照文献 : Waagen, V. ;  
Partali, V. ; Hollingsaeter, I. ; Huang, M.  
S. S. ; Anthonsen, T., Acta Chemica Scan  
dinavica, 1994, 48, 506-510..

#### [実施例 17]

2 - (t-ブチルジフェニルシリル) オキシアセトフェノン (中間体 10)  
の不斉水素化

テフロンコートした撹拌子を備えた100mlのガラス製オートクレーブに、  
錯体 (R, R) - 1 (1.5 mg : 1.25 μmol) を量りとり、中間体 1  
0 (936 mg : 2.5 mmol)、t-ブトキシカリウムの2-メチル-2  
-プロパノール溶液 (Aldrich社製、1.0M, 25 μl : 25 μmol)  
および2-プロパノール (2.5 ml) を用いて、水素圧を8気圧、2  
5 °Cで13時間激しく撹拌し、実施例5と同様に不斉水素化した。

反応終了後、減圧濃縮し得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー  
(シリカゲル、50 g ; 溶媒 : ヘキサン/ジエチルエーテル = 4/1) に供す  
ることにより第一分画として2 - (t-ブチルジフェニルシリル) オキシ-1  
-フェニルエタノール (746 mg, 収率79%) を無色油状物として得た : <sup>1</sup>  
H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (s, 9H), 3.00  
(s, 1H), 3.66 (dd, 1H, J = 10.4, 8.4), 3.79  
(dd, 1H, J = 10.4, 3.6), 4.79-4.82 (m, 1H),  
7.25-7.44 (m, 11H), 7.60-7.66 (m, 4H)。第二



分画として1-(*t*-ブチルジフェニルシリル)オキシ-1-フェニルエタノール(107mg, 収率11%)を無色油状物として得た:<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06(s, 9H), 3.56-3.59(m, 1H); 3.63-3.66(m, 1H), 4.79(dd, 1H, J=6.8, 4.4), 7.23-7.45(m, 13H), 7.68-7.70(m, 2H)。鏡像体過剰率、ならびに絶対構造は実施例18に記載の通り、シリル保護基を脱保護した、ジオール体として決定した。

### [実施例18]

#### (R)-1-フェニル-1,2-エタンジオールの合成

テフロンコートした撹拌子を備えた100mlのガラス製オートクレープに、錯体(R,R)-1(1.5mg:1.25μmol)を量り取り、中間体10(936mg:2.5mmol)、*t*-ブトキシカリウムの2-メチル-2-プロパノール溶液(Aldrich社製、1.0M, 25μl:25μmol)および2-プロパノール(2.5ml)を用いて、水素圧を8気圧、25℃で14時間激しく撹拌し、実施例5と同様に不斉水素化した。

反応終了後、得られた溶液を20mlナス型フラスコに移し減圧濃縮した。ここにアルゴン気流下、THF(5ml)、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液(Aldrich社製、1.0M, 3.75ml:3.75mmol)を加え、25℃で8時間撹拌した。減圧濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル、50g; 溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/3)に供することにより第二分画として97% eeの(R)-1-フェニル-1,2-エタンジオール(320mg:2.32mmol, 収率93%)を黄色固体として得た:<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10(br, 1H), 2.55(br, 1H), 3.63-3.79(m, 2H), 4.83(dd, 1H, J=7.9, 3.3), 7.23-7.40(m, 5H); 鏡像体過剰率は、HPLC分析により決定した:キラルカラム:CHIRALCEL OB; サイズ:4.6mm x 250mm, ダイセル化学社製; 移動相:ヘキサン/2-プロパノール(9/1); 温度:40℃; UV波長:

254 nm; 流速: 0.5 ml/分; 保持時間: (R)-1-フェニル-1, 2-エタンジオール: 12.3分 (98.7%); (S)-1-フェニル-1, 2-エタンジオール: 14.6分 (1.3%); 絶対構造は文献既知の比旋光度との比較によりR体と決定した: 実測値:  $[\alpha]^{24}_D = -38.4$  ( $c = 1.12$ ,  $C_2H_5OH$ ); 文献値S体 (99% ee):  $[\alpha]^{25}_D = +38.91$  ( $c = 3.61$ ,  $C_2H_5OH$ );  $[\alpha]_D$  参考文献: Cho, B. T.; Chun, Y. S., J. Org. Chem., 1998, 63, 5280-5282.

#### [実施例 19]

##### 1, 1-ジメトキシ-2-プロパノンの不斉水素化

テフロンコートした撹拌子を備えた100 mlのガラス製オートクレープに、錯体 (R, R)-1 (1.5 mg: 1.25  $\mu$ mol) を量りとり、1, 1-ジメトキシ-2-プロパノン (595 mg: 5.0 mmol) (Aldrich社製)、t-ブトキシカリウムの2-メチル-2-プロパノール溶液 (Aldrich社製、1.0 M, 40  $\mu$ l: 40  $\mu$ mol) および2-プロパノール (5 ml) を用いて、水素圧を8気圧、25℃で8時間激しく撹拌し、実施例5と同様に不斉水素化した。

反応終了後、得られた溶液をGC分析し収率99%、鏡像体過剰率98%で (S)-1, 1-ジメトキシ-2-プロパノールが得られたことを確認した: GC: カラム: Chirasil-DEX CB; カラム温度: 60℃; インジェクションおよびディテクションの温度: 250℃; ヘリウム圧: 44 kPa; 保持時間: 1, 1-ジメトキシ-2-プロパノン: 10.0分 (0.3%); (R)-1, 1-ジメトキシ-2-プロパノール: 22.8分 (0.6%); (S)-1, 1-ジメトキシ-2-プロパノール: 23.6分 (99.1%); 絶対構造は文献既知の比旋光度との比較によりS体と決定した: 実測値:  $[\alpha]^{26.5}_D = -18.0$  ( $c = 0.16$ ,  $CH_3OH$ ); 文献値S体 (87% ee):  $[\alpha]^{25}_D = -12.15$  ( $c = 3.21$ ,  $CH_3OH$ );  $[\alpha]_D$  参考文献: Cho, B. T.; Chun, Y. S., Tetrahedro

n : A s y m m e t r y , 1 9 9 4 , 5 , 1 1 4 7 - 1 1 5 0 . .

〔実施例 2 0〕

2, 2-ジエトキシアセトフェノンの不斉水素化

テフロンコートした攪拌子を備えた100mlのガラス製オートクレープに、錯体 (R, R) - 1 (3.1mg : 2.5  $\mu$ mol) を量りとり、2, 2-ジエトキシアセトフェノン (517mg : 2.5mmol, 東京化成社製)、t-ブトキシカリウムの2-メチル-2-プロパノール溶液 (Aldrich社製、1.0M, 50  $\mu$ l : 50  $\mu$ mol) および2-プロパノール (2.5ml) を用いて、水素圧を8気圧、25℃で8時間激しく攪拌し、実施例5と同様に不斉水素化した。

反応終了後、得られた溶液をGC分析し収率100%、鏡像体過剰率37%で (S) - 2, 2-ジエトキシ-1-フェニルエタノールが得られたことを確認した : GC : カラム : Chirasil-DEX CB ; カラム温度 : 120℃ ; インジェクションおよびディテクションの温度 : 250℃ ; ヘリウム圧 : 44kPa ; 保持時間 : 2, 2-ジエトキシアセトフェノン : 22.7分 (0%) ; (S) - 2, 2-ジエトキシ-1-フェニルエタノール : 45.5分 (31.3%) ; (R) - 1, 1-ジエトキシ-2-プロパノール : 47.9分 (68.7%) ; 絶対構造は、水素化生成物そのものの比旋光度 : 実測値  $[\alpha]^{27}_D = -6.95$  ( $c = 1.995$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) を、参照文献 : Cho, B. T. ; Chun, Y. S. , Tetrahedron : Asymmetry, 1994, 5, 1147-1150. に記載の比旋光度値との比較により、S体と決定した。

〔実施例 2 1〕

2- [ビスベンジルアミノ] - 1 - [3- [ (メチルスルホニル) ベンジルアミノ] フェニル] エタノン (中間体4) の不斉水素化

テフロンコートした攪拌子を備えた100mLのガラス製オートクレープに、錯体 (S, S) - 1 (2.6mg : 2.12  $\mu$ mol) を量りとり、中間体4

(1.07 g : 2.15 mmol)、*t*-ブトキシカリウムの2-メチル-2-プロパノール溶液 (Aldrich社製、1.0M, 172  $\mu$ l : 172  $\mu$ mol) および2-プロパノール (4.3 ml) を用いて、水素圧を8気圧、30℃で14時間激しく攪拌し、実施例5と同様に不斉水素化した。

反応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル、15 g ; 溶媒 : ジエチルエーテル) に供することにより錯体由来の化合物を除去し、88% eeの(S)-2-[ビスベンジルアミノ]-1-[3-[(メチルスルホニル)ベンジルアミノ]フェニル]エタノール (1.05 g : 収率97%) を無色油状物として得た：<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.47 (dd, 1H, J=12.9, 9.9), 2.57 (dd, 1H, J=12.9, 3.4), 2.86 (s, 3H), 3.46 (d, 2H, J=13.5), 3.89 (d, 2H, J=13.5), 4.62 (dd, 1H, J=9.9, 3.4), 4.78 (s, 2H), 7.07-7.39 (m, 19H) ; 鏡像体過剰率は、HPLC分析により決定した：キラルカラム：CHIRALCEL OJ-R (4.6 mm x 150 mm, ダイセル化学社製) ; 移動相：0.5M NaClO<sub>4</sub>-HClO<sub>4</sub> (pH=2.0) / アセトニトリル (74/26) 1ポンプ ; 温度：40℃ ; UV波長：233 nm ; 流速：0.5 mL/分 ; 保持時間：(R)-体：56.1分 (5.8%) ; (S)-体：61.9分 (94.2%) ; R<sub>f</sub>=0.51 (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1)。

#### [実施例22]

1-[4-クロロ-3-[(メチルスルホニル)ベンジルアミノ]フェニル]-2-[[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノン・1塩酸塩 (中間体5・1塩酸塩) の不斉水素化 (s/c=10,000)

テフロンコートした攪拌子を備えた100 mlのガラス製オートクレープに、錯体 (R, R)-1 (1.6 mg : 1.3  $\mu$ mol) を量りとり、中間体5・1塩酸塩 (8.63 g : 12.5 mmol)、*tert*-ブトキシカリウム

(関東化学社製、1.71 g : 14.75 mmol) および 2-プロパノール (25 ml) - DMF (6.5 ml) 混合溶媒を用いて、水素圧を 8 気圧、30℃で 7 時間激しく攪拌し、実施例 5 と同様に不斉水素化した。

反応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、溶媒留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル、25 g ; 溶媒 : 酢酸エチル) に供することにより錯体由来の化合物を除去し、91% ee の (R) - 1 - [4-クロロ-3-[(メチルスルホニル)ベンジルアミノ]フェニル] - 2 - [[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノール (7.53 g : 収率 92%) を無色アモルファスとして得た :  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.91 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.61-4.82 (m, 4H), 5.23 (m, 1H), 6.72 (dd, 1H,  $J=8.5, 2.2$ ), 6.92 (d, 1H,  $J=2.2$ ), 7.07-7.44 (m, 16H), 7.93-8.01 (m, 2H) 11.07 (s, 1H) ; 鏡像体過剰率は、HPLC 分析により決定した : キラルカラム : CHIRALCEL OJ-R (4.6 mm x 150 mm, ダイセル化学社製) ; 移動相 : 0.5 M  $\text{NaClO}_4$  aq. / アセトニトリル (30 / 70) 1 ポンプ ; 温度 : 40℃ ; UV 波長 : 233 nm ; 流速 : 0.5 ml / 分 ; 保持時間 : (R) - 体 : 27.0 分 (89.6%) ; (S) - 体 : 20.9 分 (4.2%) ;  $R_f=0.64$  (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

### [実施例 23]

1 - [3 - [(メチルスルホニル)ベンジルアミノ]フェニル] - 2 - [[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]ベンジルアミノ]エタノン・1 塩酸塩 (中間体 6・1 塩酸塩) の不斉水素化 (S 体)

テフロンコートした攪拌子を備えた 100 ml のガラス製オートクレープに、錯体 (S, S) - 4 (1.49 mg : 1.25  $\mu\text{mol}$ ) を量りとり、中間体 6・1 塩酸塩 (1.64 g : 2.5 mmol)、tert-ブトキシカリウム

(関東化学社製、341.3 mg : 2.95 mmol) および 2-プロパノール (12.6 ml) -DMA (12.6 ml) 混合溶媒を用いて、水素圧を 8 気圧、23℃で 45 分間激しく攪拌し、実施例 5 と同様に不斉水素化した。

反応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、溶媒留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル、25 g ; 溶媒 : 酢酸エチル) に供することにより錯体由来の化合物を除去し、96% ee の (S) -1-[3-[(メチルスルホニル) ベンジルアミノ] フェニル] -2-[ [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノール (1.5 g : 収率 97%) を無色アモルファスとして得た :  $^1\text{H}$  -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (dd, 1H,  $J=13.2, 10.3$ ), 2.83 (dd, 1H,  $J=13.2, 2.9$ ), 2.89 (s, 3H), 2.97-3.04 (m, 1H), 3.09-3.15 (m, 1H), 3.70 (d, 2H,  $J=13.7$ ), 3.96 (d, 2H,  $J=13.7$ ), 4.13 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H,  $J=10.3, 3.4$ ), 4.77 (d, 1H,  $J=14.7$ ), 4.81 (d, 1H,  $J=14.7$ ), 6.84 (dd, 1H,  $J=8.3, 2.0$ ), 6.92 (d, 1H,  $J=2.0$ ), 7.10-7.41 (m, 17H), 7.93 (d, 2H,  $J=8.8$ ), 7.97 (d, 1H,  $J=7.8$ ), 8.14 (s, 1H) ; 鏡像体過剰率は、HPLC 分析により決定した : キラルカラム : CHIRALCEL OJ-R (4.6 mm x 150 mm, ダイセル化学社製) ; 移動相 : 0.5 M- $\text{NaClO}_4$  aq. / アセトニトリル (30/70) 1 ポンプ ; 温度 : 40℃ ; UV 波長 : 233 nm ; 流速 : 0.5 ml / 分 ; 保持時間 : (S) -体 : 18.6 分 (97.7%) ; (R) -体 : 26.3 分 (2.2%) ;  $R_f=0.27$  (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) 。

#### [実施例 24]

(R) -2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-[3-(メチルスルホニルアミノ) フェニル] エタノール・1 塩酸塩

工程 1. 1 - [3 - [(メチルスルホニル) ベンジルアミノ] フェニル] - 2 - [[2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノール・1 塩酸塩 (中間体 6・1 塩酸塩) の不斉水素化 (R 体)

テフロンコートした撹拌子を備えた 100 ml のガラス製オートクレープに、錯体 (R, R) - 1 (1.6 mg : 1.25  $\mu$ mol) を量りとり、中間体 6・1 塩酸塩 (8.18 g : 12.5 mmol)、tert-ブトキシカリウム (関東化学社製、1.71 g : 14.75 mmol) および 2-プロパノール (25 ml - DMA (6.5 ml) 混合溶媒を用いて、水素圧を 8 気圧、23 °C で 4 時間激しく撹拌し、実施例 5 と同様に不斉水素化した。

反応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、溶媒留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル、25 g ; 溶媒 : 酢酸エチル) に供することにより錯体由来の化合物を除去し、91% ee の (R) - 1 - [3 - [(メチルスルホニル) ベンジルアミノ] フェニル] - 2 - [[2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノール (8.65 g : 収率 99%) を無色アモルファスとして得た : 鏡像体過剰率は、HPLC 分析により決定した : キラルカラム : CHIRALCEL OJ-R (4.6 mm x 150 mm, ダイセル化学社製) ; 移動相 : 0.5M NaClO<sub>4</sub> aq. / アセトニトリル (30 / 70) 1 ポンプ ; 温度 : 40 °C ; UV 波長 : 233 nm ; 流速 : 0.5 ml / 分 ; 保持時間 : (S) - 体 : 18.2 分 (3.6%) ; (R) - 体 : 25.0 分 (94.8%) ; R<sub>f</sub> = 0.27 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

工程 2. (R) - 2 - [2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - [3 - (メチルスルホニルアミノ) フェニル] エタノール・1 塩酸塩の合成

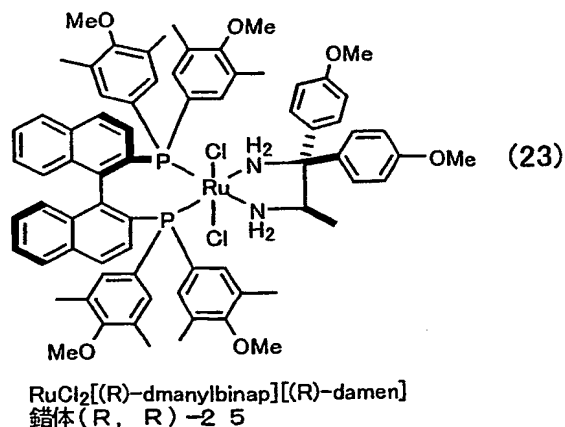
前工程で取得した (R) - 1 - [3 - [(メチルスルホニル) ベンジルアミノ] フェニル] - 2 - [[2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノール (10 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) とメタノール (100 ml) の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下で水酸化パラジウム-炭素触媒 (1 g、ナカライテスク社製) を加え、常圧の水素雰囲気

気下、室温で一晩攪拌し水素化分解した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去した。結晶を吸引濾取して、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒（１：１）で洗浄した。

次いで、結晶をメタノール（１５０ｍｌ）に溶解し、０．１Ｎ－塩酸－エタノールを加え塩酸塩とした後、析出した結晶を吸引濾取した。結晶を減圧下に加熱（４０℃）乾燥することにより、標記化合物の塩酸塩（７．５０ｇ）を白色結晶として得た。R<sub>f</sub>＝０．３（クロロホルム：メタノール＝１０：１）、M<sup>+</sup>H＝４４１。ここで取得した化合物が、公知（WO 97／25311 公報）の方法に従い取得した標記化合物と一致することを、HPLCの保持時間が一致することにより確認した。この化合物は、WO 97／25311 公報に、その化合物が、糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に極めて有用である旨が記載されている。

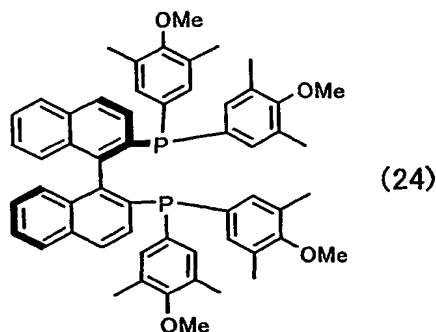
#### 〔実施例 25〕

trans-RuCl<sub>2</sub>[(R)-(2,6-dimethylanisyl)binap][(R)-damen] 錯体（錯体(R,R)-25とする）、略称：trans-RuCl<sub>2</sub>[(R)-dmanyibinap][(R)-damen]，式(23)





工程 1. (R)-2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル(中間体 11)の合成(方法 A ならびに B), 略称 (R)-Dmany1-BINAP, 式 (24)



(R)-Dmany1-BINAP  
中間体 11

方法 A: テフロンコートした攪拌子を備えた、予め熱時減圧乾燥した 50 ml ガラス製シュレンク管に、室温にて 5%パラジウム/活性炭 (163 mg, アルドリッチ社製) ならびに 1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (415 mg, 3.53 mmol, アルドリッチ社製) を加え密栓した。減圧してアルゴンで置換することを 5 回繰り返し、アルゴン下に、予め真空凍結脱気した乾燥 DMF (7.5 ml) を加え、次いで攪拌下にビス(3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル)クロロホスフィン (0.9 ml, ca. 3.5 mmol, 文献: Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 10, 3341-3352 (1999) 記載の方法で合成した。) を加えた。減圧して常圧の水素で置換することを 7 回繰り返し、1 気圧の水素下 100℃ にて 2 時間攪拌した。室温に冷ました後、アルゴン下に乾燥セライトでろ過し、ろ液を予め熱時減圧乾燥した 50 ml シュレンク管に受け、減圧下濃縮した。この残渣に (R)-(-)-1, 1'-ビ-2-ナフトールビス(トリフルオロメタンスルホネート) (802 mg, 1.41 mmol, フルカ社製) と、[1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニックル (II) (75 mg, 0.14 mmol, アルドリッチ社製)、ならびに 1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (668 mg, 5.84 mmol, アルド

リッチ社製)の真空凍結脱気した乾燥DMF (7.5 ml)懸濁液をアルゴン下に加え、100℃にて106時間攪拌した。室温に冷ました後、アルゴン下に乾燥セライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。この残渣に酢酸エチル (22 ml)と精製水 (11 ml)を加え抽出し、有機層を1規定塩酸 (11 ml)と飽和塩化アンモニウム水 (11 ml)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 ml, 中性球状, n-ヘキサン:酢酸エチル=100:0~40:1)で3回精製し、中間体11 (334.7 mg)を得た:MS (EI) m/z 854 [M]<sup>+</sup>。

方法B:テフロンコートした攪拌子を備えた、予め熱時減圧乾燥した50 mlガラス製シュレンク管に、室温にて5%パラジウム/活性炭 (0.2 g, アルドリッチ社製)と、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (1.46 g, 12.75 mmol, アルドリッチ社製)と、(R)-(1,1'-ビ-2-ナフトール)ビス(トリフルオロメタンスルホネート) (1.10 g, 1.92 mmol, フルカ社製)、ならびに [1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケル(II) (110 mg, 0.2 mmol, アルドリッチ社製)を加え密栓した。減圧してアルゴンで置換することを5回繰り返し、アルゴン下に、予め真空凍結脱気した乾燥DMA (11 ml)を加え、次いで攪拌下にビス(3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル)クロロホスフィン (1.25 ml, ca. 4.8 mmol, 文献:Tetrahedron:Asymmetry, Vol. 10, 3341-3352 (1999)記載の方法で合成した。)を加えた。減圧して常圧の水素で置換することを7回繰り返し、1気圧の水素下100℃にて110時間攪拌した。室温に冷ました後、アルゴン下に乾燥セライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。以下方法Aと同様に抽出、洗浄、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製して、中間体11 (492.5 mg)を得た。

## 工程2. 錯体 (R, R)-25の合成

[RuCl<sub>2</sub>(benzene)]<sub>2</sub> (25.5 mg, 0.05 mmol)と工程1の中間体11 (85.5 mg, 0.10 mmol)、ならびに (R)-D

AMEN (31.5 mg, 0.11 mmol, 文献: Burrows, C. J. et al., Tetrahedron Letters, 34 (12), 1905-1908 (1993) 記載の方法で合成した。) から、実施例 1 ならびに 4 記載の方法に準じて標記錯体 (R, R) - 25 (56.1 mg, 黄色固体) を合成した: MS (FAB)  $m/z$  1404 [MH]<sup>+</sup>.

#### [実施例 26]

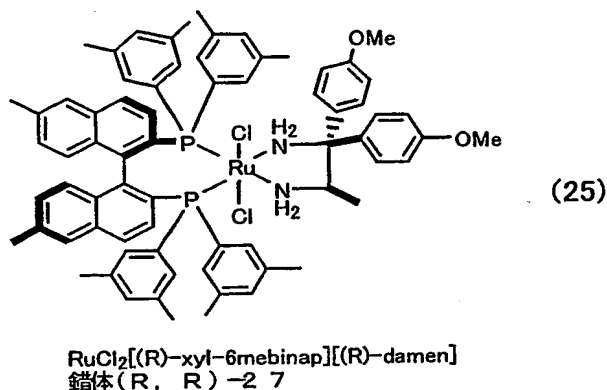
1 - [3 - [(メチルスルホニル) ベンジルアミノ] フェニル] - 2 - [[2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン・1 塩酸塩 (中間体 6・1 塩酸塩) の不斉水素化 (R 体)

テフロンコートした撹拌子を備えた 100 ml のガラス製オートクレープに、実施例 25 で合成した錯体 (R, R) - 25 (1.76 mg : 1.25  $\mu$ mol) を量りとり、中間体 6・1 塩酸塩 (1.64 g : 2.5 mmol)、tert-ブトキシカリウム (関東化学社製、350 mg : 3 mmol) および 2-プロパノール (5 ml) - DMA (1.3 ml) 混合溶媒を用いて、水素圧を 8 気圧、23℃で 4 時間激しく撹拌し、実施例 5 と同様に不斉水素化した。反応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、溶媒留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル、10 g ; 溶媒: 酢酸エチル) に供することにより錯体由来の化合物を除去し、96% ee の (R) - 1 - [3 - [(メチルスルホニル) ベンジルアミノ] フェニル] - 2 - [[2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノール (1.53 g : 収率 99%) を無色アモルファスとして得た: 鏡像体過剰率は、HPLC 分析により決定した: キラルカラム: CHIRALCEL OJ-R (4.6 mm x 150 mm, ダイセル化学社製); 移動相: 0.5 M NaClO<sub>4</sub> aq. / アセトニトリル (30/70) 1 ポンプ; 温度: 40℃; UV 波長: 233 nm; 流速: 0.5 ml/分; 保持時間: (S) - 体: 18.2 分 (1.9%); (R) - 体: 25.0 分 (97.9%); R<sub>f</sub> = 0.27 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1)。この化合物は、実施例 24 の工程 2 に記載の水素化分解ならびに塩酸塩化によって、WO

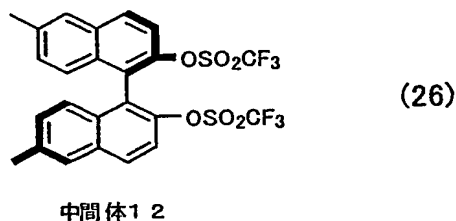
97/25311 公報に糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に極めて有用である旨が記載されている、(R)-2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[3-(メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール・1塩酸塩へと変換することができる。

### 〔実施例 27〕

trans-RuCl<sub>2</sub>[(R)-xyl-6, 6'-dimethylbinap][(R)-damen] 錯体 (錯体 (R, R)-27 とする), 略称: trans-RuCl<sub>2</sub>[(R)-xyl-6mebinap][(R)-damen], 式 (25)



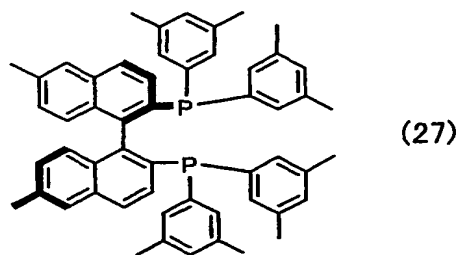
工程 1. (R)-6, 6'-ジメチル-1, 1'-ビ-2-ナフトールビス(トリフルオロメタンスルホネート) (中間体 12) の合成, 式 (26)



テフロンコートした攪拌子を備えた 300 ml ナス型フラスコに、アルゴン

下 (R) - 6, 6' - ジメチル - 1, 1' - ビ - 2 - ナフトール (9.432 g, 30 mmol, 環境科学センター製) を加え、乾燥ジクロロメタン (60 ml) で溶解した。これに氷冷撹拌下、乾燥ピリジン (7.2 ml, 90 mmol) 次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (20 g, 70 mmol, 東京化成社製) を加え、氷冷下 30 分撹拌し、次いで室温に昇温しながら 17 時間撹拌した。n - ヘキサン (60 ml) を激しく撹拌しながら加え、生じた析出物をシリカゲルパッド (50 g) でろ過して除き、このシリカゲルパッドを n - ヘキサン : ジクロロメタン (1 : 1) の混合溶媒 200 ml で洗浄した。合わせたろ液を減圧下溶媒留去し、残渣を更に 3 時間真空ポンプ ( $\sim 0.5$  mmHg) で減圧乾燥し、中間体 12 (17.18 g, 無色アモルファス) を得た : MS (EI)  $m/z$  578 [M]<sup>+</sup>。

工程 2. (R) - (+) - 2, 2' - ビス [ビス (3, 5 - ジメチルフェニル) ホスフィノ] - 6, 6' - ジメチル - 1, 1' - ビナフチル (中間体 13) の合成, 略称 : (R) - Xyl-6MeBINAP, 式 (27)



(R)-Xyl-6MeBINAP  
中間体 13

テフロンコートした撹拌子を備えた、予め熱時減圧乾燥した 50 ml ガラス製シュレンク管に、室温にて 5 % パラジウム / 活性炭 (0.2 g, アルドリッチ社製) と、1, 4 - ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (1.49 g, 13 mmol, アルドリッチ社製) と、中間体 12 (1.14 g, 1.96 mmol)、ならびに [1, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン] ジクロロニッケル (II) (0.1 g, 0.2 mmol, アルドリッチ社製) を加え密

栓した。減圧してアルゴンで置換することを5回繰り返す、アルゴン下に、予め真空凍結脱気した乾燥DMF (10 ml) を加え、次いで攪拌下にビス (3, 5-ジメチルフェニル) クロロホスフィン (1.14 ml, ca. 4.9 mmol, Digital Specialty Chemicals, Inc. 製) を加えた。減圧して常圧の水素で置換することを7回繰り返す、1気圧の水素下100℃にて110時間攪拌した。室温に冷ました後、アルゴン下に乾燥セライトでろ過し、ろ液を予め熱時減圧乾燥した50 ml シュレンク管に受け、減圧下濃縮した。この残渣に酢酸エチル (30 ml) と精製水 (15 ml) を加え抽出し、有機層を1規定塩酸 (15 ml) と飽和塩化アンモニウム水 (15 ml) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 ml, 中性, n-ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0~50:1) で3回精製し、中間体13 (448.6 mg) を得た: MS (EI) m/z 762 [M]<sup>+</sup>。

### 工程3. 錯体 (R, R) - 27 の合成

[RuCl<sub>2</sub> (benzene)]<sub>2</sub> (25.5 mg, 0.05 mmol) と、中間体13 (76.3 mg, 0.10 mmol)、ならびに (R) - DAME N (31.5 mg, 0.11 mmol, 文献: Burrows, C. J. et al., Tetrahedron Letters, 34 (12), 1905-1908 (1993) 記載の方法で合成した。) から、実施例1ならびに4記載の方法に準じて標記錯体 (R, R) - 27 (52.0 mg, 黄色固体) を合成した: MS (FAB) m/z 1312 [MH]<sup>+</sup>。

### 〔実施例28〕

1 - [3 - [(メチルスルホニル) ベンジルアミノ] フェニル] - 2 - [[2 - (9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン・1塩酸塩 (中間体6・1塩酸塩) の不斉水素化 (R体)

テフロンコートした攪拌子を備えた100 ml のガラス製オートクレープに、実施例27で合成した錯体 (R, R) - 27 (1.64 mg: 1.25 μmol) を量りとり、中間体6・1塩酸塩 (1.64 g: 2.5 mmol)、te

rt-ブトキシカリウム（関東化学社製、350mg : 3mmol）および2-プロパノール（5ml）-DMA（1.3ml）混合溶媒を用いて、水素圧を8気圧、25℃で4時間激しく攪拌し、実施例5と同様に不斉水素化した。反応終了後、得られた溶液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、溶媒留去した残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル、10g；溶媒：酢酸エチル）に供することにより錯体由来の化合物を除去し、96% eeの（R）-1-[3-[（メチルスルホニル）ベンジルアミノ]フェニル]-2-[2-（9H-カルバゾール-2-イルオキシ）エチル]ベンジルアミノ]エタノール（1.53g；収率99%）を無色アモルファスとして得た：鏡像体過剰率は、HPLC分析により決定した：キラルカラム：CHIRALCEL OJ-R（4.6mm x 150mm，ダイセル化学社製）；移動相：0.5M NaClO<sub>4</sub> aq. / アセトニトリル（30/70）1ポンプ；温度：40℃；UV波長：233nm；流速：0.5ml/分；保持時間：（S）-体：18.2分（1.9%）；（R）-体：25.0分（97.9%）；R<sub>f</sub> = 0.27（n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）。この化合物は、実施例24の工程2に記載の水素化分解ならびに塩酸塩化によって、WO 97/25311 公報に糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に極めて有用である旨が記載されている、（R）-2-[2-（9H-カルバゾール-2-イルオキシ）エチルアミノ]-1-[3-（メチルスルホニルアミノ）フェニル]エタノール・1塩酸塩へと変換することができる。

〔参考例1〕

2-ブromo-1-[3-[N,N-ベンジル（メチルスルホニル）アミノ]フェニル]エタノン（中間体1）

工程1：1-[3-[N,N-ベンジル（メチルスルホニル）アミノ]フェニル]エタノンの合成。

1-[3-[N-（メチルスルホニル）アミノ]フェニル]エタノン（90.68g、Larsen, A. A., J. Med. Chem., 9, 88-97（1966）に記載の方法で合成）を、23℃にて、アセトン（639.6m

1) に溶解し、続いて無水炭酸カリウム (66.0 g) を加え、攪拌しながらベンジルブロミド (56.6 ml、和光純薬社製) を一気に加えた。引き続きヨウ化ナトリウム (13.01 g、和光純薬社製) を加え、加熱還留下激しく攪拌した。2時間後、無水炭酸カリウム (29.4 g) と、ヨウ化ナトリウム (32 g) を追加し攪拌を続けた。さらに1時間後に、無水炭酸カリウム (29.4 g) と、ヨウ化ナトリウム (32 g) を追加し、13.5時間同温にて激しく攪拌した。43℃まで放冷後、精製水 (1090 ml) を一気に加え、激しく攪拌した後酢酸エチル (495 ml) を加え抽出した。有機層を分取し、飽和食塩水 (495 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム (90 g) で0.5時間乾燥した。乾燥剤をろ去した後、溶媒を減圧下に留去した。

得られた139.42 gの粗精製体を酢酸エチル (343 ml) に懸濁し、加熱還留下にn-ヘキサン (445 ml) を加え、さらに加熱還留下に酢酸エチル (20 ml) を加えて完全に溶解した。これを氷冷攪拌下に再結晶して、1-[3-[N, N-ベンジル (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] エタノン (71.71 g) を得た：<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.55 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 7.46 (dt, 1H, J = 8.2, 1.9), 7.81-7.86 (m, 2H)、R<sub>f</sub> = 0.44 (酢酸エチル：n-ヘキサン = 1：1)。

工程2：2-ブロモ-1-[3-[N, N-ベンジル (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] エタノン (中間体1) の合成。

前記参考例1の工程1で合成した1-[3-[N, N-ベンジル (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] エタノン (71.21 g) を、メタノール (3.94 L) に溶解し、テトラノルマルブチルアンモニウムトリブロミド (127 g、アルドリッチ社製) を一気に投入した。室温にて13時間攪拌後、47% 臭化水素酸 (985 ml) と精製水 (985 ml) の混合溶液を一気に加え、内温を35~40℃に保ちながら1時間攪拌を続けた。精製水 (985 ml) を加え、激しく攪拌しながら3時間かけて徐々に内温を30℃まで冷まし、さらに5℃に冷却して2時間攪拌を続け、析出した結晶をろ取して集め、メタノ



ールと水の混液 (2.5 L) で2回洗浄し、湿結晶を50℃にて24時間減圧乾燥して、標記中間体1 (73.80 g) を得た：<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.98 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.20–7.30 (m, 5H), 7.44 (t, 1H, J=8.0), 7.51 (dt, 1H, J=8.0, 1.7), 7.84–7.89 (m, 2H)、Rf=0.46 (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1)。

[参考例2]

2-ブロモ-1-[4-クロロ-3-[N, N-ベンジル (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] エタノン (中間体2)

工程1：1-[4-クロロ-3-[N, N-ベンジル (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] エタノンの合成。

1-[4-クロロ-3-[N-(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] エタノン (90.68 g、国際公開特許：WO97/25311に記載の方法で合成) を、23℃にて、DMF (50 ml) に溶解し、続いて無水炭酸カリウム (31.7 g) を加え、攪拌しながらベンジルブロミド (21.6 g、和光純薬社製) を一気に加え、2.5日間同温にて激しく攪拌した。精製水 (200 ml) を一気に加え、激しく攪拌した後酢酸エチル (200 ml) とn-ヘプタン (50 ml) を加え抽出した。有機層を分取し、精製水 (100 mL) で二回洗浄し、飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ去した後、溶媒を減圧下に留去した。

得られた粗精製体をシリカゲルクロマトグラフィー (1.5 kg) で精製し、酢酸エチル：n-ヘキサン (1：4～3：7) 溶出画分より、標記化合物 (27.63 g) を淡黄色の油状物として得た：<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.40 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.58 (br, 1H), 5.09 (br, 1H), 7.22–7.32 (m, 5H), 7.53 (d, 1H, J=8.2), 7.56 (d, 1H, J=2.2), 7.82 (dd, 1H, J=8.2, 2.2)、Rf=0.43 (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1)。

工程 2 : 2-ブロモ-1-[4-クロロ-3-[N, N-ベンジル (メタンスルホニル) アミノ] フェニル] エタノン (中間体 2) の合成。

前記参考例 2 の工程 1 で合成した 1-[4-クロロ-3-[N, N-ベンジル (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] エタノン (58.31 g) を、1, 4-ジオキサン (583.1 ml) に溶解し、テトラノルマルブチルアンモニウムトリブロミド (91.55 g、東京化成社製) を一気に投入した。室温にて 15 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1 kg) で 2 回精製し、酢酸エチル : n-ヘキサン (1 : 5 ~ 1 : 2) 溶出画分より、標記中間体 2 (54.26 g) を得た :  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.09 (s, 3H), 4.21 (br-s, 2H), 4.60 (br, 1H), 5.11 (br, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.57 (d, 1H,  $J=8.5$ ), 7.61 (d, 1H,  $J=2.2$ ), 7.87 (dd, 1H,  $J=8.5, 2.2$ )、 $R_f=0.44$  (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)。

### [参考例 3]

N, N-ベンジル [2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミン (中間体 3)

N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミン (特開平 9-249623 号公報記載の方法により合成) (200 g) のメタノール (5 L) 溶液に、ベンズアルデヒド (93.8 g、和光純薬社製) を加え、室温で 1 時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、酸化白金 (10.0 g、和光純薬社製) を加えた後、1 気圧の水素雰囲気下、3 時間攪拌した。反応系内をアルゴンで置換した後、さらにベンズアルデヒド (18.8 g) を追加し、1 気圧の水素雰囲気下、さらに 3 時間攪拌した。系内をアルゴンでパージした後、触媒をろ去し、ろ液を減圧下に溶媒留去した。残渣をエタノールから再結晶し、これをろ取して集め、減圧下に乾燥して、標記化合物 (中間体 3) を微黄色結晶 (252.0 g) として得た :  $R_f=0.60$  (クロロホルム : メタノール = 10 : 1)、 $MH^+=317$ 、 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ;

フリー体)  $\delta$  2.30 (s, 1H), 2.91 (t, 2H,  $J=5.8$ ), 3.79 (s, 2H), 4.11 (t, 2H,  $J=5.8$ ), 6.77 (dd, 1H,  $J=8.5, 2.2$ ), 6.96 (d, 1H,  $J=2.2$ ), 7.10 (m, 1H), 7.20–7.44 (m, 7H), 7.92–8.00 (m, 2H), 11.09 (s, 1H)。

〔参考例 4〕

2-〔ビスベンジルアミノ〕-1-〔3-〔(ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ〕フェニル〕エタノン・1 塩酸塩 (中間体 4・1 塩酸塩)

ジベンジルアミン (42.4 g、東京化成社製) を THF (400 ml) に溶解し、室温下攪拌しながら中間体 1 (40 g) を一気に投入した。3 時間攪拌後、析出したジベンジルアミンの臭化水素酸塩をろ去し、減圧下溶媒留去した。残渣を THF (200 ml) に溶解し、攪拌しながら 36% 塩酸 (9.9 ml) を加え塩酸塩化した。析出した塩酸塩をろ取し、THF (70 ml) で洗浄し、40℃にて減圧乾燥して一番晶を得た。またさらに、そのろ液を濃縮し、THF (60 ml) に再溶解し、析出した塩酸塩をろ取して THF (50 ml) で洗浄し、40℃にて減圧乾燥して二番晶を得た。一番晶・二番晶合わせて標記化合物 (中間体 4 : 53.67 g) を得た： $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ; 塩酸塩)  $\delta$  3.13 (s, 3H), 4.25–4.60 (m, 4H), 4.85 (br, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.16–7.72 (m, 18H), 7.81 (s, 1H), 10.62 (br, 1H)、 $R_f=0.36$  (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)。

〔参考例 5〕

1-〔4-クロロ-3-〔(ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ〕フェニル〕-2-〔〔2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル〕ベンジルアミノ〕エタノン・1 塩酸塩 (中間体 5・1 塩酸塩)

中間体 2 (34.17 g) と中間体 3 (54.48 g) を、参考例 4 の中間体 4 の合成方法と同様に反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢

酸エチル：n-ヘキサン=1：4～3：7で溶出）で精製した後、塩酸塩として固体化させ、2-プロパノールで練り洗浄した後に、減圧乾燥して、標記化合物（17.64 g、中間体5）を得た： $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ; 塩酸塩） $\delta$  3.27 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 4.49–4.72 (m, 4H), 4.93 (m, 2H), 5.16 (br, 2H), 6.55 (d, 1H,  $J=8.0$ ), 6.97 (d, 1H,  $J=1.9$ ), 7.11 (t, 1H,  $J=7.7$ ), 7.18–7.35 (m, 6H), 7.39–7.58 (m, 4H), 7.65–7.78 (m, 3H), 7.83 (d, 1H,  $J=8.5$ ), 7.89 (d, 1H,  $J=8.5$ ), 7.98 (d, 1H,  $J=7.7$ ), 8.08 (s, 1H), 11.01 (br, 1H), 11.27 (s, 1H)、 $R_f=0.51$ （酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）。

〔参考例6〕

1-[3-[(ベンジル) (メチルスルホニル) アミノ] フェニル]-2-[[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] ベンジルアミノ] エタノン・1塩酸塩（中間体6・1塩酸塩）

中間体1（151.34 g）と中間体3（263.05 g）を、参考例4の中間体4の合成方法と同様に反応させ、塩酸塩として固体化させた後（222.58 g）、2-プロパノール（2 L+1 L）で練り洗浄した後に、40℃で減圧乾燥して、粗精製の固体（187.94 g）を得た。これをさらにメタノール（710 ml）で練り洗浄し、ろ取、40℃で減圧乾燥した後に、再度メタノール（600 ml）で練り洗浄し、ろ取、40℃で12時間減圧乾燥することにより、標記化合物（159.29 g、中間体6）を得た： $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ; 塩酸塩） $\delta$  3.12 (s, 3H), 3.72 (br, 2H), 4.46–4.68 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 5.12 (br, 2H), 6.52 (d, 1H,  $J=7.7$ ), 6.95 (d, 1H,  $J=1.9$ ), 7.11 (t, 1H,  $J=7.7$ ), 7.16–7.34 (m, 6H), 7.40–7.50 (m, 4H), 7.54 (t, 1H,  $J=8.2$ ), 7.66–7.78 (m, 3H), 7.83 (d, 1H,  $J=7.7$ ).

7), 7.85 (d, 1H,  $J=8.5$ ), 7.95–8.02 (m, 2H), 10.79 (br, 1H), 11.23 (br, 1H)、 $R_f=0.43$  (酢酸エチル： $n$ -ヘキサン=1：1)。

〔参考例7〕

2-ジメチルアミノアセトフェノン・1臭化水素酸塩 (中間体7・1HBr) の合成

テフロンコートした攪拌子を備えた500mlのナス型フラスコに臭化フェナシル (25g, 126mmol) (東京化成社製) とジエチルエーテル (251ml) を加え、氷浴に浸した。激しく攪拌しながら50%ジメチルアミン水溶液 (113g, 1.26mol) (半井化学社製) を滴下した後0℃で8時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣に含まれる水をトルエン共沸で除いた後、エタノールから再結晶し、得られたオレンジ色の粉末を $n$ -ヘキサンで洗浄して、標記化合物 (中間体7・1HBr, 19.2g, 78.6mmol, 収率63%) を白色固体として得た： $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.93 (s, 6H), 5.15 (s, 2H), 7.63 (t, 2H,  $J=7.6$ ), 7.77 (t, 1H,  $J=7.6$ ), 8.00 (d, 2H,  $J=7.2$ ), 9.88 (s, 1H)。

〔参考例8〕

(メチル) (フェニル) アミノアセトン (中間体8) の合成

テフロンコートした攪拌子、還流塔を備えた100mlのナス型フラスコにDMF (31ml)、プロモアセトン (4.25g, 31mmol) (東京化成社製)、 $N$ -メチルアニリン (4.93g, 46mmol) (東京化成社製)、およびプロピレンオキシド (22ml, 314mmol) (東京化成社製) を加え、50℃で15時間攪拌した。放冷後、酢酸エチルと水を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル, 450g;  $n$ -ヘキサン：酢酸エチル=5：1) に供することにより、第

二分画として標記化合物（中間体 8、2.43 g, 14.9 mmol, 収率 48%）を得た： $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.13 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 6.62 (dd, 2H,  $J = 8.8, 0.8$ ), 6.72–6.77 (m, 1H), 7.19–7.28 (m, 2H)。

#### 〔参考例 9〕

##### ベンジルオキシアセトン（中間体 9）の合成

テフロンコートした撹拌子を備えた 100 ml のシュレンク型反応管に、THF (30 ml) と水素化ナトリウム (60% oil 懸濁) (4.8 g, 120 mmol) (半井社製) を加えて氷浴に浸し、THF (10 ml) で希釈したベンジルアルコール (13.0 g, 120 mmol) (半井社製) を注射器を用い滴下した。氷浴をはずし室温まで戻した後、1 時間撹拌した。氷浴に浸し、THF (10 ml) で希釈した 4-クロロアセト酢酸エチル (9.88 g, 60 mmol) を注射器を用い滴下した。氷浴をはずし、25℃で 12 時間撹拌した。酢酸エチル、5% 塩酸を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル, 1.0 kg; ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1）に供することにより第一分画として、4-ベンジルオキシアセト酢酸エチル (13.2 g, 56.0 mmol, 収率 93%) を得た： $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (t, 3H,  $J = 6.8$ ), 3.54 (s, 2H), 4.11–4.20 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 7.31–7.37 (m, 5H)。

テフロンコートした撹拌子を備えた 100 ml のナス型フラスコに、上記 4-ベンジルオキシアセト酢酸エチル (3.0 g, 12.7 mmol)、蒸留水 (25 ml)、エタノール (20 ml)、p-トルエンスルホン酸 (483 mg, 2.54 mmol) (関東化学社製) を加え、油浴に浸し 24 時間還流した。油浴をはずし酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧

濃縮し残渣を簡易蒸留することにより、ベンジルオキシアセトン（中間体 9）（1.59 g, 9.68 mmol, 収率 76%）を得た：<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 2.17（s, 3H）, 4.06（s, 2H）, 4.60（s, 2H）, 7.31–7.37（m, 5H）；<sup>13</sup>C-NMR（100 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 26.42, 73.31, 75.26, 76.68, 127.88, 128.02, 128.52, 137.13, 206.70。

#### 〔参考例 10〕

2-（*t*-ブチルジフェニルシリル）オキシアセトフェノン（中間体 10）の合成

テフロンコートした攪拌子を備えた 50 ml のナス型フラスコに、2-ヒドロキシアセトフェノン（4.67 g, 34.3 mmol）（東京化成社製）、イミダゾール（3.50 g, 51.5 mmol）（半井化学社製）、塩化メチレン（20 ml）を加えた。氷浴に浸し、アルゴン気流下、*tert*-ブチルジフェニルクロシラン（11.3 g, 41.2 mmol）（東京化成社製）を滴下した後、氷浴をはずし、25℃で 12 時間攪拌した。有機層を 5% 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し得られた黄色固体をシリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル：700 g；ヘキサン：ジエチルエーテル＝19：1）に供することにより、第二分画として標記化合物（中間体 10）（9.73 g, 26.0 mmol, 収率 76%）を得た：<sup>1</sup>H-NMR（270 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 1.07（s, 9H）, 4.91（s, 2H）, 7.35–7.53（m, 9H）, 7.69–7.84（m, 6H）。

本出願で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書に取り入れるものとする。

#### 産業上の利用可能性

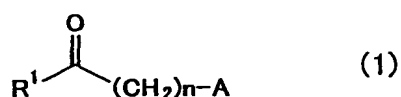
本発明によれば、ルテニウム-光学活性二座ホスフィン-ジアミン錯体を触

媒として、水素の存在下、または水素と塩基の存在下に、 $\alpha$ 位、 $\beta$ 位、もしくは $\gamma$ 位のいずれかに、窒素あるいは酸素官能基を有するケトン化合物を、官能基選択的に、且つ、高エナンチオ選択的に、そして、高効率で不斉水素化することにより、窒素あるいは酸素官能基を有する光学活性第二級アルコール類の、新規で実用性に優れた製造方法が提供される。本発明の方法によって得られる光学活性第二級アルコール類を、逐次、もしくは同時に、窒素あるいは酸素官能基の保護基を脱保護することにより、医薬、農薬中間体、または医薬、農薬本体をはじめとして、各種用途で有用な、アミノ基を有する光学活性第二級アルコール類や光学活性ジオール類、ならびに光学活性ヒドロキシアルデヒド類を製造できる。



## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1)



[式中、n は、0 から 2 の整数；

R<sup>1</sup> は、

- (a) 直鎖状低級アルキル基、
- (b) 置換基を有してもよい単環性芳香族炭化水素環基、
- (c) 置換基を有してもよい二縮環性芳香族炭化水素環基、
- (d) 置換基を有してもよい三縮環性芳香族炭化水素環基、
- (e) 置換基を有してもよい単環性芳香族複素環基、
- (f) 置換基を有してもよい二縮環性芳香族複素環基、または
- (g) 置換基を有してもよい三縮環性芳香族複素環基；

A は、

- (a) CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、
- (b) CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>、または
- (c) CH(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>；

R<sup>2</sup> は、

- (a) アシル基またはアルキルオキシカルボニル基、
- (b) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、
- (c) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、
- (d) 置換基を有してもよい環状アルキル基、
- (e) 置換基を有してもよいアルケニル基、
- (f) 置換基を有してもよいアラルキル基、
- (g) 置換基を有してもよいアリール基、

- (h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基、
- (i) 異種原子を含む不飽和炭素鎖基、
- (j) 置換基を有してもよい複素単環基、
- (k) 置換基を有してもよい複素多環式基、または

(l) 上記 (b) から (k) のいずれかの基から適宜選択し複合された基；

但し、 $R^2$ が上記の基のうちの (a) アシル基またはアルキルオキシカルボニル基のとき、 $R^3$ は、

- (a) 水素、
- (b) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、
- (c) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、
- (d) 置換基を有してもよい環状アルキル基、
- (e) 置換基を有してもよいアルケニル基、
- (f) 置換基を有してもよいアラルキル基、
- (g) 置換基を有してもよいアリール基、
- (h) 異種原子を含む飽和炭素鎖基、
- (i) 異種原子を含む不飽和の炭素鎖基、
- (j) 置換基を有してもよい複素単環基、
- (k) 置換基を有してもよい複素多環式基、または

(l) 上記の (b) から (k) のいずれかの基から適宜選択し複合された基；

また、 $R^2$ が上記の基のうちの (a) アシル基またはアルキルオキシカルボニル基以外の基のとき、 $R^3$ は、

- (a) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、
- (b) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、
- (c) 置換基を有してもよい環状アルキル基、
- (d) 置換基を有してもよいアルケニル基、
- (e) 置換基を有してもよいアラルキル基、
- (f) 置換基を有してもよいアリール基、
- (g) 異種原子を含む飽和炭素鎖基、

(h) 異種原子を含む不飽和炭素鎖基、  
(i) 置換基を有してもよい複素単環基、  
(j) 置換基を有してもよい複素多環式基、または  
(k) 上記の (a) から (j) のいずれかの基から適宜選択し複合された基  
で、 $R^2$ と $R^3$ とが結合して複素環を形成することを含む；

$R^4$ は、

- (a) 置換基を有してもよい直鎖状アルキル基、
- (b) 置換基を有してもよい分枝状アルキル基、
- (c) 置換基を有してもよい環状アルキル基、
- (d) 置換基を有してもよいベンジル基、
- (e) 置換基を有してもよいアラルキル基、
- (f) 置換基を有してもよいアリール基、
- (g) 異種原子を含む飽和炭素鎖基、
- (h) 異種原子を含む不飽和炭素鎖基、
- (i) 置換基を有してもよい複素単環基
- (j) 置換基を有してもよい複素多環式基、
- (k) 上記の (a) から (j) のいずれかの基から適宜選択し複合された基、

または

- (l)  $SiR^5R^6R^7$ で表される有機ケイ素基；

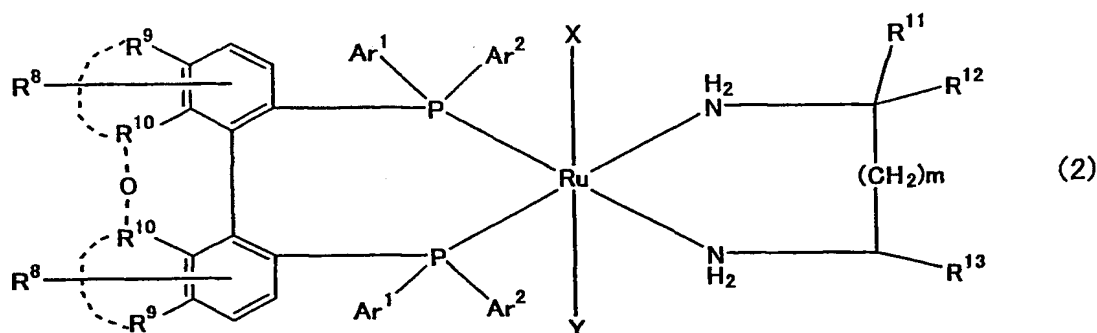
$R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は、それぞれ独立して、

- (a) 直鎖状または分枝状の低級アルキル基、または
- (b) フェニル基；

$R^{15}$ は、

- (a) 直鎖状低級アルキル基、
- (b) 分枝状低級アルキル基、
- (c) 環状低級アルキル基、
- (d) 置換基を有してもよいフェニル基、
- (e) 置換基を有してもよいベンジル基、または
- (f) 互いに結合して、環状ケタール基を形成；

をそれぞれ示す。] で表される  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  位のいずれかに窒素あるいは酸素官能基を有するケトン化合物、もしくは該ケトン化合物の鉬酸塩または有機酸塩を、一般式 (2)



[式中、 $m$ は、0から2の整数；

$X$ および $Y$ は、ルテニウム金属との結合は共有結合でもイオン結合でもよく、独立して、

- (a) 水素、
- (b) ハロゲン、
- (c) アルコキシ基、
- (d) カルボキシ基、または
- (e) 他のアニオン基；

$Ar^1$ および $Ar^2$ は、独立して、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基、ハロゲンまたは低級アルコキシ基のいずれかから選択される0～5個の置換基を有するフェニル基；

$R^8$ は、

- (a) 水素、
- (b) 低級アルキル基、
- (c) 低級アルコキシ基、または
- (d)  $N(R^{14})_2$ 、但し $R^{14}$ は低級アルキル基を示す；

$R^9$ は、

- (a) 水素、

(b) 低級アルキル基、または

(c) 低級アルコキシ基；

$R^{10}$  は、

(a) 低級アルキル基、または

(b) 低級アルコキシ基；

$R^{10}$  と 他方の  $R^{10}$  とを結ぶ破線は、 $R^{10}$  が他方の  $R^{10}$  と酸素原子を介して結合してもよいことを示し、

$R^9$  と  $R^{10}$  とを結ぶ破線および  $R^9$  と  $R^{10}$  とを結ぶ他方の破線は、独立して、それぞれの  $R^9$  と  $R^{10}$  とが結合しているベンゼン環とともに以下の環を形成してもよいことを示し、

(a) 置換基を有してもよいテトラリン環、

(b) 置換基を有してもよいナフタレン環、または

(c) 「 $-OCH_2O-$ 」で結合した置換基を有してもよい1, 3-ベンゾジオキソール環；

$R^{11}$  は、

(a) 水素、

(b) 直鎖状低級アルキル基、

(c) 分枝状低級アルキル基、

(d) 環状低級アルキル基、

(e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～5個有するフェニル基、

(f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する1-ナフチル基、または

(g) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を0～7個有する2-ナフチル基；

但し、(I)  $R^{11}$  が水素のとき、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、独立して、

(a) 水素、

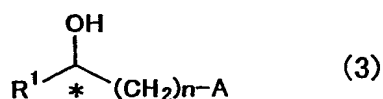
(b) 直鎖状低級アルキル基、

(c) 分枝状低級アルキル基、

(d) 環状低級アルキル基、

- (e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を 0 ～ 5 個有するフェニル基、  
 (f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を 0 ～ 7 個有する 1-ナフチル基、  
 (g) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を 0 ～ 7 個有する 2-ナフチル基、  
 (h) もしくは  $R^{12}$  と  $R^{13}$  とが結合して以下の環を形成してもよく、  
 (h-1) シクロアルキル環、または  
 (h-2) 異種原子を含む複素環；  
 また、(II)  $R^{11}$  が水素ではないとき、 $R^{12}$  は、  
 (a) 直鎖状低級アルキル基、  
 (b) 分枝状低級アルキル基、  
 (c) 環状低級アルキル基、  
 (d) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を 0 ～ 5 個有するフェニル基、  
 (e) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を 0 ～ 7 個有する 1-ナフチル基、または  
 (f) 低級アルキル基または低級アルコキシ基を 0 ～ 7 個有する 2-ナフチル基；  
 を示し、および  $R^{13}$  は、  
 (a) 水素、  
 (b) 低級アルキル基、または  
 (c) ベンジル基；

をそれぞれ示す。] で表される、ルテニウム-光学活性二座ホスフィン-ジアミン錯体を触媒として、水素の存在下、または水素と塩基の存在下に、不斉水素化することを特徴とする、一般式 (3)



[式中、 $R^1$ 、Aおよびnは前記と同じ意味を示し、\*は不斉炭素を表す。]で表される $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 位のいずれかに窒素あるいは酸素官能基を有する光学活性第二級アルコール類の製造方法。

2. 一般式(1)において、 $R^1$ およびAに酸性の置換基を含まないことを特徴とする請求項1記載の光学活性第二級アルコール類の製造方法。

3. 一般式(2)において、 $Ar^1$ および $Ar^2$ は、独立に、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基、ハロゲン、または低級アルコキシ基から選択される2～5個の置換基を有し、かつ該置換基のうち、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基を、少なくとも2個有するフェニル基であることを特徴とする請求項1～2のいずれかに記載の光学活性第二級アルコール類の製造方法。

4. 一般式(1)において、nが0であり、Aが $CH_2NR^2R^3$ で、且つ $R^1$ が、3位にニトロ基、アミノ基、もしくは $N(CH_2C_6H_5)SO_2R^{16}$ を有し、4位に水素、ハロゲン、もしくはベンジルオキシ基のいずれかを有するフェニル基であり、この $R^{16}$ はメチル基またはベンジル基であり、且つ $R^2$ が、アシル基、アルキルオキシカルボニル基、またはベンジル基であり、且つ $R^3$ が、末端で三縮環性基と酸素原子を介して結合したエチル基であることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の光学活性第二級アルコール類の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00797

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C43/178, C07C41/26, C07C213/00, C07C215/30, C07C215/08,  
C07C217/48, C07C317/32, C07F7/08, C07B61/00, C07B53/00, C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C43/178, C07C41/26, C07C213/00, C07C215/30, C07C215/08,  
C07C217/48, C07C317/32, C07F7/08, C07B61/00, C07B53/00, C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 11-189600, A (Japan Science and Technology Corp.), 13 July, 1999 (13.07.99), Claims; Par. Nos. [0017] to [0023]; working example (Family: none)	1-4
X	Henri DOUCET et al., "trans-[RuCl <sub>2</sub> (phosphane) <sub>2</sub> (1,2-diamine)] and Chiral trans-[RuCl <sub>2</sub> (diphosphane)(1,2-diamine):Shelf-stable Precatalysts for the Rapid, Productive, and Stereoselective Hydrogenation of Ketones", Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, No.12, pp.1703-07	1-4
X	Takeshi OHKUMA et al., "Asymmetric Hydrogenation of Alkenyl, Cyclopropyl, and Aryl Ketones. RuCl <sub>2</sub> (xylbinap)(1,2-diamine) as a Precatalyst Exhibiting a Wide Scope", J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, pp.13529-13530	1-4
P,X	Takeshi OHKUMA et al., "Selective Hydrogenation of Benzophenones to Benzhydrols. Asymmetric Synthesis of Unsymmetrical Diaryl-methanols",	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
20 April, 2001 (20.04.01)

Date of mailing of the international search report  
01 May, 2001 (01.05.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/00797

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Organic Letters, March 9, 2000, Vol.2, No.5, pp.659-662	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07C43/178, C07C41/26, C07C213/00, C07C215/30, C07C215/08, C07C217/48, C07C317/32, C07F7/08, C07B61/00, C07B53/00, C07M7:00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07C43/178, C07C41/26, C07C213/00, C07C215/30, C07C215/08, C07C217/48, C07C317/32, C07F7/08, C07B61/00, C07B53/00, C07M7:00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 11-189600, A (科学技術振興事業団) 13. 7月. 1999 (13. 07. 99) 特許請求の範囲、第【0017】段落～第【0023】段落、実施例 (ファミリーなし)	1-4
X	Henri DOUCET et al., "trans-[RuCl <sub>2</sub> (phosphane) <sub>2</sub> (1,2-diamine)] and Chiral trans-[RuCl <sub>2</sub> (diphosphane)(1,2-diamine): Shelf-stable Precatalysts for the Rapid, Productive, and Stereoselective Hydrogenation of Ketones",	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 20. 04. 01		国際調査報告の発送日 01.05.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 守 安 智 電話番号 03-3581-1101 内線 3443 4H 8519

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, No.12, pp1703-07	
X	Takeshi OHKUMA et al., "Asymmetric Hydrogenation of Alkenyl, Cyclopropyl, and Aryl Ketones. RuCl <sub>2</sub> (xylbinap)(1,2-diamine) as a Precatalyst Exhibiting a Wide Scope", J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, pp13529-13530	1 - 4
P, X	Takeshi OHKUMA et al., "Selective Hydrogenation of Benzophenones to Benzhydrols. Asymmetric Synthesis of Unsymmetrical Diaryl-methanols", Organic Letters, March 9, 2000, Vol.2, No.5, pp659-662	1 - 4

